

Aus dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung der Ludwig-Maximilian-Universität
München

(Prof. Dr. med. Martin Dichgans)

**Der Einfluss des Grades der kognitiven Beeinträchtigung auf den
Effekt einer kognitiven Intervention bei Patienten mit
amnestischer leichter kognitiver Störung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jonathan Koo
aus
Hamm

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatlerin:	Frau PD Dr. med. Katharina Bürger
Mitberichterstatler:	Herr Prof. Dr. Paul Taylor
Mitbetreuung durch promovierte Mitarbeiterin:	Frau Dr. Norma Grandi
Dekan:	Herr Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	11.05.2017

Danksagung

Ich möchte mich in erster Linie herzlich bei Frau Dr. Katharina Bürger für die Betreuung, die Auswahl und Bereitstellung des Themas sowie für die ausführliche Beratung und Hilfestellung bei verschiedenen Problemen und Fragestellungen bedanken. Außerdem danke ich dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung und allen seinen Mitarbeitern für die gute Zusammenarbeit und den reibungslosen Ablauf während der Rekrutierung der Teilnehmer, der Testungen und des Gedächtnistrainings.

Ganz besonders danke ich auch Frau Dr. Norma Grandi, die als meine direkte Betreuerin fungierte und mich vor allem bei den statistischen Fragestellungen in dieser Arbeit tatkräftig unterstützt hat. Weiterhin danke ich Frau Manuela Aigner, mit der ich zusammen einen Großteil der Gedächtnistrainings-Sitzungen leiten durfte.

Hervorheben möchte ich noch Frau Dr. Gabriele Frank, die für die Kontaktaufnahme und die Vermittlung dieser Doktorarbeit verantwortlich war und darüber hinaus ebenfalls maßgeblich an der Rekrutierung der KIS-Gruppen beteiligt war. Weiterhin war sie in besagten Gruppen sowohl für die Basis- und Follow-Up-Testungen als auch für die Leitungen des KIS-Trainings zuständig. Frau Dr. Christina Fuchs danke ich ebenfalls für die Durchführung der Basis- und Follow-Up-Testungen der KIS-Gruppen, und somit für das Zustandebringen aller in dieser Arbeit verwendeten Daten, ebenso Frau Dr. Lisa Coloma-Andrews für die fachlich kompetente Hilfe bei zahlreichen Fragestellungen in meiner Arbeit.

Natürlich danke ich Herrn Prof. Dichgans als Direktor des Instituts für Schlaganfall und Demenzforschung der Ludwig-Maximilian-Universität am Klinikum Großhadern.

Ich danke allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der KIS-Studie teilzunehmen und deren Angehörigen, die uns in dieser Angelegenheit unterstützt haben, indem sie die Patienten ermutigt haben, teilzunehmen und sie auch im Verlauf des Gedächtnistrainings stets begleitet haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mich während meiner gesamten Studienzeit in allen Situationen unterstützt hat und ohne die nichts von dem, was ich bisher geleistet habe, möglich gewesen wäre

Inhalt

I Tabellenverzeichnis.....	2
II Abbildungsverzeichnis.....	3
III Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1. Hypothesen dieser Arbeit	9
2. Methodik	10
2.1. Studiendesign der kognitiven Interventions studie (KI).....	10
2.2. Rekrutierung, Diagnostik und neuropsychologische Baselinetestung	10
2.2.1. Diagnosestellung einer amnestisch leichten kognitiven Störung (aLKS) im Rahmen dieser Arbeit	12
2.2.2. Definition der aLKS - Schweregrade	14
2.2.3. Testverfahren im Rahmen der neuropsychologischen Baselinetestung	15
2.3. Die kognitive Intervention	18
2.4. Neuropsychologische Follow-Up-Testung.....	20
2.5. Statistische Tests.....	20
2.5.1. Beschreibung der Stichprobe	20
2.5.2. Vorher – Nachher - Untersuchungen	21
2.5.3. Zusatzanalysen	21
3. Ergebnisse	22
3.1. Beschreibung der Stichprobe	22
3.1.1. Beschreibung der Stichprobe anhand ausgewählter kontinuierlicher Variablen	22
3.1.2. Beschreibung der Stichprobe anhand mit ausgewählter kategorialer Variablen	23
3.2. Trainingseffekte bezogen auf die gesamte Studienpopulation	26
3.2.1. Vergleich zwischen Baseline und Follow-Up in Bezug auf die gesamte Studienpopulation.....	26
3.2.2. Responderhäufigkeit.....	26
3.2.3. Changescores der gesamten Studienpopulation	29
3.3. Potentielle Assoziationen der aLKS – Schweregrade und –Subtypen mit den Outcomevariablen	30
3.3.1. Potentielle Assoziationen der Changescores mit den Schweregraden „frühe aLKS“ und „späte aLKS“	32
3.3.2. Potentielle Assoziationen der Changescores mit den Schweregraden „aLKS single“ und „aLKS plus“	34
3.4. Sensitivitätsanalysen	36
3.4.1. Korrektur der Changescores auf das Ausgangsniveau	36

4. Diskussion	38
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	38
4.2. Unterteilung in die verschiedenen aLKS-Schweregrade.....	39
4.3. Diskussion der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation	41
4.4. Assoziationen der Einflussgrößen mit den Outcomevariablen	42
4.5. Limitationen	45
4.6. Schlussfolgerung	46
Anhang	48
Literatur	52

I Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung der Stichprobe anhand ausgewählter kontinuierlicher Variablen	22
Tabelle 2: Potentielle Assoziationen der kategorischen Baselinecharakteristika mit den Schweregraden „frühe aLKS“ und „späte aLKS“	24
Tabelle 3: Potentielle Assoziationen der kategorischen Baselinecharakteristika mit den Subtypen aLKS single und aLKS plus	25
Tabelle 4: Mittelwerte der erreichten Punktzahlen der gesamten Studienpopulation für ADAS –Cog, CVLT und GNL vor und nach der kognitiven Intervention.....	26
Tabelle 5: Häufigkeit der Teilnehmer mit konstanten, verbesserten und verschlechterten Leistungen im ADAS-Cog, CVLT und GNL	27
Tabelle 6: Mittelwerte der Changescores aller Teilnehmer (N=41) für ADAS-Cog, CVLT und GNL.....	29
Tabelle 7: Vergleich zwischen früher und später aLKS zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up anhand der Mediane des ADAS-Cog-Gesamtwertes, des CVLT- Summenpunktwertes und des GNL-Summenpunktwertes.....	30
Tabelle 8: Vergleich zwischen aLKS single und aLKS plus zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up anhand der Mediane des ADAS-Cog-Gesamtwertes, des CVLT- Summenpunktwertes und des GNL-Summenpunktwertes.....	31
Tabelle 9: Potentielle Assoziationen der Changescores mit den Schweregraden „frühe aLKS“ und „späte aLKS“. Es werden jeweils die Mediane der Changescores aus	

ADAS-Cog, CVLT und GNL der Gruppen „frühe aLKS“ und „späte aLKS“ gegenübergestellt.	33
Tabelle 10: Stratifizierte Analyse: Change – Scores bei der Subgruppe aLKS single. Für alle Patienten, die dieser Subgruppe angehörten, wird der Mittelwert der Changescores des ADAS-Cog, CVLT-Summenpunkt看wert und GNL-Summenpunkt看wert betrachtet.	35
Tabelle 11: Stratifizierte Analyse: Change – Scores bei der Subgruppe aLKS plus. Für alle Patienten, die dieser Subgruppe angehörten, wird der Mittelwert der Changescores des ADAS-Cog, CVLT-Summenpunkt看wert und GNL-Summenpunkt看wert betrachtet.	36
Tabelle 12: Mediane der Changescores, auf das Ausgangsniveau korrigiert: Frühe und späte aLKS.	37
Tabelle 13: Mediane der Changescores, auf das Ausgangsniveau korrigiert: aLKS single und aLKS plus.	37

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:Übersicht über die zeitliche Abfolge bezüglich der kognitiven Interventionsstudie	10
Abbildung 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die kognitive Interventionsstudie	12
Abbildung 3: Themen der Interventionseinheiten des kognitiven Trainings; man erkennt den wöchentlichen Wechsel von allgemeinen (kursiv gedruckt) und spezifischen (fett gedruckt) Themenschwerpunkten.....	19
Abbildung 4: Häufigkeit der Teilnehmer (in %), die sich bezüglich des ADAS-Cog-Gesamtwertes jeweils verbessert oder verschlechtert haben, bzw. konstante Leistungen erbracht haben	28
Abbildung 5: Häufigkeit der Teilnehmer (in %), die sich bezüglich des Summenpunkt看werts des CVLT jeweils verbessert oder verschlechtert haben, bzw. konstante Leistungen erbracht haben	28
Abbildung 6: Häufigkeit der Teilnehmer (in %), die sich bezüglich des Summenpunkt看werts des GNL jeweils verbessert oder verschlechtert haben, bzw. konstante Leistungen erbracht haben	29
Abbildung 7: Beispiel für ein CERAD - Test- Profil einer frühen aLKS	48
Abbildung 8: Beispiel für ein CERAD – Test-Profil einer späten aLKS	49
Abbildung 9: Beispiel für ein CERAD – Test-Profil einer aLKS single.....	50
Abbildung 10: Beispiel für ein CERAD – Test-Profil einer aLKS plus	50

III Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive
ADCS-MCI-ADL	Alzheimer's disease Cooperative Study scale for ADL in MCI
aLKS	amnestische leichte kognitive Störung
aMCI	amnesic mild cognitive impairment
ApoE	Apolipoprotein E
BDI	Beck Depression Inventar
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
Chsq	Chi – Square – Test
CVLT	California Verbal Learning Test
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FET	Fischer – Exakt – Test
GDS	Geriatric Depression Scale
GNL	Gesichter-Namens-Lerntest
ICD	International statistical Classification of Diseases
ISD	Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung
Kwt	Kruskal – Wallis – Test
KIS	Kognitive Interventionsstudie
LKS	Leichte Kognitive Störung
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfach-Wortschatz-Test-B
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SAS	Statistical Analysis Systems
SF-36	Short form 36

1. Einleitung

Das Konzept der leichten kognitiven Störung (LKS), auch als mild cognitive impairment (MCI) bezeichnet, beschreibt ein mögliches Übergangsstadium zwischen normalem Altern und Demenz (Busse, Angermeyer et al. 2006), wobei der amnestische Subtyp bei Progredienz am häufigsten in die Alzheimer-Demenz mündet (Gauthier, Reisberg et al. 2006, Serrano, Dillon et al. 2013). In der Literatur lassen sich verschiedene Definitionen finden (Ritchie, Artero et al. 2001, Palmer, Fratiglioni et al. 2003, Petersen 2004), welche sich prinzipiell jedoch von der Beschreibung durch Petersen et al. ableiten lassen (Petersen, Smith et al. 1999): Betroffene Patienten leiden subjektiv unter kognitiven Störungen, die vorzugsweise von einer zweiten Auskunftsperson untermauert werden und die sich mithilfe von neuropsychologischen Testverfahren in Bezug auf die entsprechende Alters- und Bildungskohorte objektivieren lassen. Die allgemeine kognitive Funktion bleibt jedoch erhalten, wodurch keine Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens folgt und somit nicht die Kriterien für die Diagnose einer Demenz erfüllt werden.

Leichte kognitive Störung lässt sich weiterhin in verschiedene Subtypen einteilen, auf welche in dieser Arbeit der Fokus gelegt wird. Zum einen unterscheidet die Literatur eine amnestische Variante der LKS (im weiteren Verlauf der Arbeit als aLKS für „amnestische leichte kognitive Störung“ bezeichnet), bei der von den kognitiven Funktionen in erster Linie das Gedächtnis beeinträchtigt ist, von einer nicht-amnestischen Variante (Ganguli, Dodge et al. 2004, Petersen 2004).

Es existieren in der Literatur unterschiedliche Prävalenzzahlen in Bezug auf die leichte kognitive Störung aufgrund von unterschiedlichen Herangehensweisen bzw. Operationalisierungsmethoden der LKS-Kriterien (Ganguli, Chang et al. 2010). Generell rangiert die Prävalenz bei Patienten über 65 Jahren jedoch zwischen drei und 19%, wie Gauthier, Reisberg et al. beschrieben (Gauthier, Reisberg et al. 2006). Die Unterteilung in Subtypen der LKS führt ebenfalls zu differenzierteren Prävalenzzahlen. Im Rahmen der Mayo Clinic Study of Aging wurde ein Verhältnis von amnestischer LKS zu nicht-amnestischer LKS von ca. 2:1 beobachtet (Petersen, Roberts et al. 2009).

Darüber hinaus lässt sich differenzieren, ob bei einem Patienten nur eine kognitive Domäne betroffen ist (im weiteren Verlauf dieser Arbeit als aLKS single bezeichnet), oder ob gleichzeitig mehrere kognitive Domänen betroffen sind (im weiteren Verlauf als aLKS plus bezeichnet) (Petersen 2004, Lopez, Becker et al. 2006, Brambati, Belleville et al. 2009).

Mehrere Studien berichteten diesbezüglich, dass der Subtyp aLKS plus der häufigste ist (Ganguli, Chang et al. 2010).

Die LKS, und hier vor allem die amnestische Form, ist von großem wirtschaftlichem Interesse, da sie die Möglichkeit bietet, die Entwicklung neurodegenerativer Prozesse zu verstehen und Frühdiagnostikmarker zu entwickeln. Diese sind bedeutsam in Hinblick auf in Entwicklung befindliche, innovative therapeutische Strategien.

Studien berichten, dass 60 bis 65% der Patienten mit LKS über einen Zeitraum von sechs Jahren eine klinische Demenz entwickeln (Busse, Angermeyer et al. 2006). Manly et al. fanden, dass Patienten mit leichter kognitiver Störung fast dreimal häufiger in eine Demenz übergehen als normal alternde Menschen (Manly, Tang et al. 2008). Die Konversionsraten zur Demenz variieren zwar zwischen den einzelnen Studien je nach Methodik. Beispielsweise zeigte eine klinische Studienpopulation eine höhere Konversionsrate als eine gemeindebasierte (Farias, Mungas et al. 2009). Weiterhin scheint das Progressionsrisiko auch abhängig von dem Subtyp der LKS zu sein. Es wird beschrieben, dass Patienten in einem fortgeschrittenem Stadium der LKS eine größere Wahrscheinlichkeit besitzen, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln als Patienten in einem früheren Stadium (Jessen, Wolfsgruber et al. 2013). Auch eine Beeinträchtigung in mehreren kognitiven Domänen soll mit einer größeren Progressionsrate assoziiert sein (Manly, Tang et al. 2008, Serrano, Dillon et al. 2013). Forlenza et al. berichten sogar, dass unter den Patienten ihrer Studienpopulation, die im Verlauf eine Demenz erlitten, die aLKS plus – Gruppe die häufigste Fraktion darstellte, während die aLKS single – Gruppe häufiger wieder in einen normalen kognitiven Zustand überging (Forlenza, Diniz et al. 2009). Ähnliche Ergebnisse – also eine höchste Progressionsrate zu Demenz bei aLKS plus und eine höchste Regressionsrate zu normalem Altern bei aLKS single fanden Mitchell et al. (Mitchell, Arnold et al. 2009), und auch Alexopoulos et al. sprechen von einer schlechteren Prognose bezüglich Konversion zur Demenz bei Patienten mit Beeinträchtigungen in mehreren Domänen (Alexopoulos, Grimmer et al. 2006). Ein interessanter und wichtiger Aspekt mit Hoffnung auf ein möglichst frühes therapeutisches Eingreifen ist, dass die Konversionsrate innerhalb der ersten 18 Monate nach Diagnosestellung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung am höchsten ist (Busse, Angermeyer et al. 2006). Diese Resultate sprechen dafür, dass immer differenziertere Betrachtungsweisen benötigt werden, um erfolgreich therapeutisch an die diagnostische Entität der leichten kognitiven Störung herantreten zu können.

Wie bereits beschrieben, wird die aLKS als mögliches Übergangsstadium zu einer Alzheimer-Demenz gewertet. Da es derzeit keine kausale Therapie gibt, wird nach Möglichkeiten

geforscht, therapeutisch möglichst früh in dieses Stadium einzugreifen, um die leichte kognitive Störung möglichst lang zu stabilisieren.

Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) geht in ihren Leitlinien für Demenz auch kurz auf die leichte kognitive Störung als Prodromal- und Risikosyndrom der Demenz ein. Bezüglich einer pharmakologischen Therapie einer aLKS existieren zwar einige randomisierte kontrollierte Studien. Eine Evidenz für wirksame Medikamente zur Risikoreduktion des Übergangs von leichter kognitiver Störung zur Demenz konnte bis jetzt allerdings noch nicht nachgewiesen werden. Eine Übergangsverzögerung mit Hilfe von Acetylcholinesterase-Hemmern, welche zur Therapie bei Alzheimer-Demenz zugelassen sind, wurde nicht erreicht (Raschetti, Albanese et al. 2007). Das gleiche Resultat erhielt man in Studien, die die Wirkung von Gingko und Vitamin E bei Patienten mit leichter kognitiver Störung testeten (Petersen, Thomas et al. 2005, DeKosky, Williamson et al. 2008). Zum aktuellen Zeitpunkt wird dennoch aufgrund des erhöhten Transitionsrisikos zur Demenz bei aLKS-Patienten empfohlen, allgemeine Maßnahmen zur Demenzprävention zu ergreifen. Diese umfassen hauptsächlich konventionelle Maßnahmen wie regelmäßige körperliche Bewegung oder eine ausgewogene Ernährung. Sie dienen wie erwähnt als allgemeine Methoden zur Reduktion vaskulärer Faktoren eher der Prävention der Progression zur Demenz und können nicht direkt mit der Behandlung einer LKS in Verbindung gebracht werden.

Aufgrund dieser noch unbefriedigenden Ergebnisse bezüglich einer medikamentösen Therapie einer leichten kognitiven Störung rücken Trainingsprogramme, welche die kognitive Leistung schulen und verbessern sollen in den Vordergrund. Simon et al. sowie Cotelli et al. berichteten in ihren Reviews über verschiedene kognitive Interventionsprogramme mit einer Vielzahl neuropsychologischer Testverfahren als Zielvariablen (Cotelli, Manenti et al. 2012, Simon, Yokomizo et al. 2012). Es wurden verschiedene positive Effekte gefunden: Beispielsweise eine signifikante Verbesserung bei der verzögerten Wiedergabe von Wortlisten ($p < 0,001$) und Gesichter-Namen-Assoziation ($p < 0,01$) (Belleville, Gilbert et al. 2006), zusätzlich auch eine langfristige Anhebung der Stimmung der Patienten gemessen anhand der Geriatric Depression Scale (GDS, in Kapitel 2 näher erläutert) (Olazaran, Muniz et al. 2004). Kinsella et al. legen Wert auf eine möglichst frühe kognitive Intervention, um erfolgreiche Ergebnisse (signifikante Verbesserung bei prospektiven Gedächtnisaufgaben) zu erzielen (Kinsella, Mullaly et al. 2009). Insgesamt profitierten Individuen mit aLKS aufgrund neu erlernter Strategien und Informationen von der kognitiven Intervention. Darüber hinaus gab es aber auch positive Effekte auf die Selbstwahrnehmung der Patienten bzgl. ihres Gedächtnisses, auf Aktivitäten des alltäglichen Lebens, auf die Stimmung und sogar die subjektive Lebensqualität (Londos,

Boschian et al. 2008). Da im Rahmen der Interventionsprogramme meistens eine Kombination aus mehreren kognitiven Strategien und Methoden unterrichtet wurde, bleibt es noch offen, welche dieser Methoden den größten Einfluss auf die positiven Effekte des Trainings hatten. Bis jetzt gibt es wenige Studien, die pharmakologische und nicht – pharmakologische Therapieverfahren kombinierten. In großem und ganzem herrscht Einigkeit über die Tatsache, dass kognitive Stimulation durch verschiedene Trainingsmethoden einen positiven Effekt auf kognitive Funktionen bei Patienten mit aLKS hat. Dies wird beispielsweise in einer Übersicht von Reijnders et al. über mehrere Studien zum Ausdruck gebracht (Simon, Yokomizo et al. 2012, Reijnders, van Heugten et al. 2013). Jedoch kann laut der DGPPN und DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob durch diese positiven Effekte des Trainings die Konversion zur Alzheimer-Demenz hinausgezögert werden kann (S3-Leitlinie: "Demenzen", https://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversionleitlinien/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf).

Insgesamt bleibt unklar, welche aLKS-Patienten am besten von einer kognitiven Intervention profitieren. Noch zu wenige Studien beschäftigen sich mit der Fragestellung, ob Prädiktoren für einen Trainingserfolg einer Intervention existieren. Buschert et al. zeigten anhand ihres im Rahmen ihrer Studie zusammengestellten Interventionsprogramms, welches auch als Basis dieser Arbeit diente, positive Effekte auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit sowie auf einige spezifische Bereiche der kognitiven Leistungen bei aLKS-Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe (Buschert, Friese et al. 2011). Außerdem wird erforscht, ob ein Trainingserfolg von der prämorbidem Intelligenz der Teilnehmer abhängig ist. Dies wird anhand der kognitiven Reserve untersucht, einem hypothetischen Konstrukt, das die Fähigkeit des erwachsenen Gehirns beschreibt, mit Hilfe von kognitiven Strategien einen neurodegenerativen Verfall zu kompensieren. Die Ergebnisse der aktuell laufenden Studie bleiben noch abzuwarten. Bei dem oben beschriebenen hohen Stellenwert von kognitivem Training als Therapieverfahren einer aLKS ist die Kenntnis über Faktoren, die den Trainingserfolg beeinflussen können, äußerst wertvoll.

In meiner Arbeit soll nun untersucht werden, inwiefern Trainingseffekte von dem Schweregrad bzw. der Ausprägung der leichten kognitiven Störung der Teilnehmer zu Beginn der kognitiven Intervention als weiteren möglichen Prädiktor abhängen.

1.1. Hypothesen dieser Arbeit

In dieser Arbeit soll die Abhängigkeit des Effekts einer kognitiven Intervention vom Schweregrad der amnestischen leichten kognitiven Störung (aLKS) zu Beginn der Intervention untersucht werden. Einerseits handelt es sich um die Zugehörigkeit zu den Schweregraden frühe aLKS und späte aLKS, andererseits um die Zugehörigkeit zu den Subtypen aLKS single (nur Gedächtnisfunktionen betroffen) und aLKS plus (neben dem Gedächtnis mindestens eine weitere Domäne betroffen). Als Zielparameter dienen dabei ausgewählte neuropsychologische Tests, die im Kapitel 2.2. des Methodikteils näher beschrieben werden. Daraus ergeben sich für diese Arbeit folgende Hypothesen:

- 1) Teilnehmer aus den Gruppen „Frühe amnestische leichte kognitive Störung“ und „späte amnestische leichte kognitive Störung“ unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Ergebnisse im ADAS – Cog – Gesamtwert, California Verbal Learning Test – Summenwert (sofortige Reproduktion der Durchgänge eins bis fünf) und im Gesichter-Namen-Lerntest – Summenwert (sofortige Reproduktion der Durchgänge eins bis vier) signifikant voneinander.
- 2) Teilnehmer aus dem Subtyp der aLKS, bei dem mehrere kognitive Domänen betroffen sind unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Ergebnisse im ADAS – Cog – Gesamtwert, California-Verbal-Learning-Test – Summenwert (sofortige Reproduktion der Durchgänge eins bis fünf) und Gesichter-Namen-Lerntest (sofortige Reproduktion der Durchgänge eins bis vier) signifikant von den Teilnehmern aus dem Subtyp der aLKS, bei dem nur eine kognitive Domäne betroffen ist.

2. Methodik

2.1. Studiendesign der kognitiven Interventions studie (KI)

Im Spätsommer 2010 wurde am Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung der Ludwig-Maximilian-Universität München eine prospektive klinische Interventionsstudie entwickelt, die mögliche Einflussfaktoren für den Erfolg einer kognitiven Intervention bei Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung untersucht. Die vorliegende Arbeit stellt somit einen Teilaspekt dieser kognitiven Interventionsstudie (KI), indem sie wie oben beschrieben, den Schweregrad der aLKS als mögliche Einflussgröße betrachtet. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München lag vor.

Die Studie lässt sich zeitlich in drei Phasen einteilen. Die erste Phase umfasst die Vorbereitungszeit vor der kognitiven Intervention inklusive Rekrutierung, Vortests, Voruntersuchungen (auch neurologische Bildgebung und laborchemische Untersuchungen) und neuropsychologischer Diagnostik. Die zweite Phase beinhaltet die kognitive Intervention an sich, die sich über ein halbes Jahr erstreckt (20 Sitzungen à 120 min) und die Phase drei behandelt die Nachuntersuchungen und Nachtests, die für den Vergleich mit der kognitiven Leistung vor der Intervention notwendig sind. Es folgt eine Übersicht über den beschriebenen zeitlichen Verlauf (**Abbildung 1**). In den darauffolgenden Kapiteln werden die drei Phasen im Einzelnen erläutert.

Abbildung 1:Übersicht über die zeitliche Abfolge bezüglich der kognitiven Interventionsstudie

Phase 1 (erster bis vierter Monat)	<ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierung der Teilnehmer - Diagnostik der aLKS - Neuropsychologische Baselinetestung
Phase 2 (fünfter bis zehnter Monat)	<ul style="list-style-type: none"> - Kognitive Intervention
Phase 3 (elfter bis 12. Monat)	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropsychologische Follow-Up-Testung

Abkürzungen: aLKS = amnestische leichte kognitive Störung

2.2. Rekrutierung, Diagnostik und neuropsychologische Baselinetestung

Die erste Phase im Rahmen der kognitiven Interventions – Studie bezieht sich auf alle Prozeduren und Maßnahmen, die im Vorfeld der kognitiven Intervention ablaufen (**Abbildung 1**).

Die Teilnehmer, die den Daten dieser Studie und der kognitiven Interventions-Studie zugrunde liegen, wurden in der Gedächtnisambulanz des Instituts für Schlaganfall- und Demenzforschung des Universitätsklinikums Campus Großhadern rekrutiert. Eine Gruppe (zehn Patienten) wurde in Zusammenarbeit mit der Psychiatrischen Klinik in der Nußbaumstraße der Ludwig – Maximilian – Universität München rekrutiert. Die Gruppengröße bewegte sich zwischen acht und 13 Teilnehmern.

Die Teilnehmer kamen initial entweder aufgrund von Bedenken bezüglich der eigenen Gedächtnisleistung zur Testung in die Gedächtnisambulanz, wurden von ihren Hausärzten überwiesen oder durch Informationsschriften, beispielsweise auf der Internetseite des ISD auf das kognitive Interventionsprogramm aufmerksam.

Jeder Teilnehmer der kognitiven Interventions– Studie vollzog bei einem ersten Termin in der Gedächtnisambulanz jeweils eine Einschlussdiagnostik: Im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung wurden eine ausführliche Anamnese sowie eine allgemeinärztliche und neurologische körperliche Untersuchung durchgeführt. Es folgten schließlich die ausgewählten neuropsychologischen Testverfahren, darunter die CERAD-Testbatterie, der Mehrfach-Wortschatz-Test B (MWT-B), das Beck Depressions Inventar (BDI), der Clinical Dementia Rating-Test (CDR) und der ADCS – MCI - ADL (beide Tests wurden mit einem Angehörigen oder engen Bekannten vorher telefonisch durchgeführt). Ergaben die Resultate der CERAD – Testbatterie in Kombination mit der ärztlichen Untersuchung bei einem Patienten die Diagnose einer aLKS, so wurde ihm die Möglichkeit zur Teilnahme an der kognitiven Interventions – Studie angeboten.

Wichtig hervorzuheben ist hierbei, dass die endgültige Diagnosestellung einer leichten kognitiven Störung durch einen Arzt erfolgte. Jeder Patient musste bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien (**Abbildung 2**) erfüllen, um am kognitiven Interventionsprogramm teilnehmen zu können und hat außerdem sein freiwilliges Einverständnis abgegeben. Sobald eine passende Teilnehmerzahl von acht bis 13 Teilnehmern auf der Warteliste erreicht wurde, begann zeitnah das Interventionstraining für eine neue Gruppe. Bei Patienten, die bereits in der Gedächtnisambulanz behandelt wurden und bei denen die neuropsychologische Diagnostik bereits mehr als drei Monate zurücklag, mussten die Einschlusskriterien anhand einer zusätzlichen CERAD- und BDI-Testung erneut geprüft werden.

Es folgt eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die kognitive Interventionsstudie, deren Daten dieser Arbeit als Grundlage dienen (**Abbildung 2**).

Abbildung 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die kognitive Interventionsstudie

Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Schwere körperliche Erkrankungen (auch aktuelle Chemotherapie) 2. Starke Seh- oder Hörbeeinträchtigungen 3. Ausgeprägte Aphasie 4. Neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte, wie z.B. Apoplex, M. Parkinson, Z.n. Hirnblutung, Multiple Sklerose 5. Bestimmte psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte wie z.B. Psychosen, Sucht, Persönlichkeitsstörungen; Depressionen in aktuell stabilem Niveau sind kein Ausschlusskriterium 6. Bereits bestehende Diagnose einer Demenz 7. MWT-B: Ein Wert kleiner oder gleich 85 (Ausschluss einer primären Minderbegabung) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eventuelle Psychopharmaka müssen mindestens zwei Monate in stabiler Dosierung eingenommen sein 2. Patientenalter von mindestens 55 Jahren 3. Bisher keine Teilnahme an einem Gedächtnistraining, das wissenschaftlich untersucht wurde. Gedächtnistraining an Volkshochschulen, in Alten- oder Servicezentren oder ähnlichem muss mindestens zwei Monate zurückliegen 4. Keine Kontraindikation gegen eine MRT-Untersuchung 5. Leichte kognitive Störung: leichte Gedächtnisbeeinträchtigungen, bei voller bzw. fast vollständiger Fähigkeit, den Alltag selbstständig zu bewältigen 6. Volksschulabschluss oder vergleichbar geringe Schulbildung

Abkürzungen: MWT-B: Mehrfach-Wortschatz-Test-B, MRT = Magnetresonanztomographie

2.2.1. Diagnosestellung einer amnestisch leichten kognitiven Störung (aLKS) im Rahmen dieser Arbeit

Wie in den Diagnose-Kriterien von Petersen beschrieben, geht es bei der Diagnosestellung der aLKS neben einer subjektiv empfundenen kognitiven Störung auch um objektiv nachvollziehbare Beeinträchtigungen.

Die Basis für diese Objektivierbarkeit einer amnestischen leichten kognitiven Störung, auf der die Fragestellung dieser Arbeit beruht, bildet das Abschneiden der Patienten in einem der Subtests der CERAD-Testbatterie (CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), die das Gedächtnis abbilden (Wortliste Gedächtnis, Wortliste abrufen, Wortliste wiedererkennen, und Diskriminabilität in %, Figuren abrufen). Liegen die Werte der Patienten in mindestens einem dieser Subtests mindestens 1,5 Standardabweichungen unterhalb der entsprechenden Alters-, Geschlechts- und Bildungsnorm, wird eine amnestische leichte

kognitive Störung diagnostiziert. Diese Subtests scheinen am besten dafür geeignet zu sein, Hinweise auf eine vorliegende aLKS bei Patienten ohne Alltagsbeeinträchtigung zu finden (Karrasch, Sinerva et al. 2005). Im Methodikteil wird die CERAD-Testbatterie im Einzelnen erläutert und darüber hinaus noch genauer auf die Klassifizierung der Schweregrade frühe aLKS und späte aLKS sowie aLKS single und aLKS plus eingegangen.

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)

Zur Feststellung einer amnestischen leichten kognitiven Störung wurde das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-NP)(Morris, Heyman et al. 1989) angewendet. Es handelt sich um eine neuropsychologische Testbatterie, die mit Hilfe von verschiedenen Subtests die verschiedenen Domänen kognitiver Leistung zuverlässig testet. Dazu gehören die semantische Wortflüssigkeit (Aufzählung von Tieren), die phonematische Wortflüssigkeit (Aufzählung von S-Wörtern), die Fähigkeit zur Benennung von Objekten (Boston Naming Test), die Visuokonstruktion (durch Abzeichnen geometrischer Figuren), die Exekutivfunktion/kognitive Flexibilität (Trail Making Test Part B), die visuomotorische Geschwindigkeit (Trail Making Test Part A) sowie die verbale und nonverbale Gedächtnisleistung durch das Lernen, Abrufen und Wiedererkennen von Wortlisten bzw. geometrischen Figuren. Die Durchführung der Testung dauert je nach Patient zwischen 45 und 60 Minuten. Die Ergebnisse des CERAD werden anhand von Alter, Geschlecht und Anzahl der Schuljahre genormt, wodurch ein z-Wert der Normalverteilung für die Standardabweichung ermittelt wird.

Waren die Einschlusskriterien bei einem potentiellen Teilnehmer für die kognitive Intervention erfüllt und der Patient mit der Studienteilnahme einverstanden, wurden die neuropsychologischen Baseline-Testungen durchgeführt. Diese umfassten die in dieser Arbeit als Zielvariablen verwendeten Tests ADAS – Cog, California Verbal Learning Test (CVLT) und Gesichter-Namen-Lerntest (GNL). Daneben wurden weitere neuropsychologische Tests absolviert, die sich mit anderen kognitiven Domänen wie dem Arbeitsgedächtnis, den exekutiven Funktionen, der Verarbeitungsgeschwindigkeit oder die Visuoperzeption befassten. Darüber hinaus wurden als Messinstrumente für Lebensqualität und Stimmung die Fragebögen SF-36 (short form 36) und die Beck Depression Scale (BDI) erhoben. Im Verlauf der Phase eins wurde noch eine weitere Laborprobe entnommen, die der Bestimmung der ApoE-Genotypisierung diene. Der ApoE-Genotyp in der Allelvariante epsilon 4 wird als wichtiger Risikofaktor für Genese einer Alzheimer-Demenz gesehen (Corder, Saunders et al. 1993,

Blacker, Haines et al. 1997, Weiner, Vega et al. 1999) und auch über eine Assoziation zwischen aLKS und ApoE-Allel wurde berichtet (Boyle, Buchman et al. 2010). Schließlich wurde im Vorfeld der kognitiven Intervention für anderweitige Fragestellungen ein Schädel-MRT in verschiedenen Sequenzen durchgeführt.

Im Folgenden werden die neuropsychologischen Tests und Fragebögen vorgestellt, die für die Diagnosestellung einer amnestischen leichten kognitiven Störung verwendet wurden, zum anderen als Outcomevariablen sowie als Variablen für die Beschreibung der Stichproben dienten.

2.2.2. Definition der aLKS - Schweregrade

Klassifizierung der Schweregrade: Frühe amnestische leichte kognitive Störung (frühe aLKS) und späte amnestische leichte kognitive Störung (späte aLKS)

Ausgehend von der in Kapitel 2.1. genannten Definition für eine amnestische leichte kognitive Störung hatten alle eingeschlossenen Patienten in den amnestischen Subtests der CERAD – Testbatterie einen z – Wert von kleiner gleich -1,5 Standardabweichungen unterhalb der Alters-, Geschlechts- und Bildungskohorte. Die Wahl eines geeigneten Schwellenwertes zwischen früher und später amnestischer leichter kognitiver Störung liegt im Ermessen des Forschers, da die aktuelle Literatur derzeit noch keine sinnvollen Empfehlungen und Vorgaben bietet. Aufgrund der Spannweite der z – Werte der eingeschlossenen aLKS – Patienten ist es in der vorliegenden Arbeit naheliegend, bei der Aufteilung in frühes und spätes Stadium von aLKS die Grenze bei einem z – Wert von – 2,5 zu legen; Patienten mit z – Werten zwischen – 1,5 bis -2,4 befinden sich demnach in einem frühen aLKS – Stadium, Patienten mit z – Werten kleiner gleich -2,5 in einem späten Stadium. Diese Werte beziehen sich auf die Testergebnisse der amnestischen Domänen „Enkodieren“, „verbales Abrufen“ und „Abrufen“.

Klassifizierung der Subgruppen: amnestische leichte kognitive Störung in einer Domäne (aLKS single) bzw. in mehreren Domänen (aLKS plus)

Patienten können entweder nur im verbalen oder nonverbalen Gedächtnis beeinträchtigt sein, oder zusätzlich auch Störungen in nicht amnestischen Domänen wie Exekutivfunktion, Wortflüssigkeit oder Wortfindung haben (Artero, Petersen et al. 2006).

Als Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung in einer Domäne galten all diejenigen, die ausschließlich in einem oder mehreren der oben genannten amnestischen Subtests Werte von mindestens 1,5 Standardabweichungen unterhalb der entsprechenden

Alters-, Geschlechts- und Bildungsnorm aufweisen. Als Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung in mehreren Domänen (aLKS plus) wurden alle Patienten bezeichnet, die zusätzlich noch entsprechende Defizite in mindestens einem der nichtamnestischen Subtests aufweisen (Wortflüssigkeit, TMT-A/B, Boston Naming Test, Visuokonstruktion).

Im Folgenden werden die neuropsychologischen Tests erläutert, die als Grundlage für die Hypothesen dieser Arbeit fungieren.

2.2.3. Testverfahren im Rahmen der neuropsychologischen Baselinetestung

Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive (ADAS – Cog)

Die ADAS-Cog (Rosen 1983) ist eine neuropsychologische Skala zur Beurteilung dementieller Syndrome (in vorliegender Arbeit wird die Form A verwendet). Es werden die verschiedenen Domänen Wortwiederholung, Ausführung von Anweisungen, konstruktive Praxis, späteres Erinnern, Benennen, ideatorische Praxis, Orientierung, Wörter wiedererkennen, Erinnern an die Testanweisungen, Sprachverständnis, Sprachvermögen und Wortfindung getestet. Punkte werden für Fehler oder nicht genannte Antworten vergeben; das bedeutet, dass die kognitive Beeinträchtigung umso größer ist, je größer die erreichte Punktzahl ist (im Gegensatz zum Gesichter-Namen-Lerntest und zum California-Verbal-Learning-Test). Der ADAS-Cog-Gesamtwert wurde als primäre Zielvariable gewählt; also ein Wert, der sich aus den Fehlerpunkten der einzelnen Komponenten der Testbatterie zusammensetzt. Dieser Gesamtwert ist aussagekräftig für die kognitive Gesamtleistung eines Patienten (Wouters, van Gool et al. 2010).

Gesichter-Namen-Lerntest (GNL)

Der Gesichter – Namen – Lerntest (Schuri und Benz, 2000) ist ein neuropsychologisches Testverfahren, mit dem man die Merkfähigkeit von Namen in Verbindung mit nonverbalen Inhalten (Gesichtern) überprüft.

Beim Gesichter-Namen-Lerntest werden dem Patienten nacheinander acht Gesichter und acht zugehörige Namen vorgezeigt. Danach soll er versuchen, die Namen jeweils richtig den Gesichtern zuzuordnen. Insgesamt wird dieser Vorgang entweder bis zu viermal wiederholt, oder solange, bis alle acht Namen richtig genannt wurden. Für jeden richtig genannten Namen wird ein Punkt vergeben. Weiß der Patient schon vor dem letzten Durchgang alle Namen, wird für jeden nicht durchgeführten Durchgang die volle Punktzahl vergeben. Es entsteht also ein Summenwert, der eine unmittelbare Erinnerungsfähigkeit repräsentieren soll. Der GNL prüft im weiteren Verlauf die Erinnerungsleistung nach 30 Minuten, einmal anhand der freien

Reproduktion der Namen, dann anhand der Namensreproduktion mit Hilfe der Bilder und schließlich anhand einer Gesichter – Namen – Zuordnung. Um die kognitive Leistung der Teilnehmer besser differenzieren zu können, wird der GNL - Summenpunktwert als Indikator der visuell assoziierten Lernleistung als einer der beiden sekundären Zielvariablen ausgewählt.

California Verbal Learning Test (CVLT)

Der California Verbal Learning Test (Delis, Freeland et al. 1988) (Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A.I.T. & Wilmes, K., 2008) ist ein bewährtes neuropsychologisches Testverfahren für die Beurteilung von verbalem Gedächtnis. Er besteht aus den insgesamt sechs Teilen „sofortige Reproduktion“, „freie Reproduktion nach kurzer Verzögerung“, „gestützte Reproduktion nach kurzer Verzögerung“, „freie Reproduktion nach langer Verzögerung“, „gestützte Reproduktion nach langer Verzögerung“ und „Wiedererkennung nach langer Verzögerung“.

Beim California Verbal Learning Test werden dem Probanden 16 Wörter vorgelesen. Er soll daraufhin versuchen, sich an die Wörter zu erinnern und sie wiederzugeben. Dazu hat er insgesamt fünf Durchgänge zur Verfügung. Für jedes richtige Wort wird hier ein Punkt vergeben. Auch hier ergibt sich ein Summenwert aus den Durchgängen eins bis fünf, der die unmittelbare Erinnerungsfähigkeit der Patienten beschreiben soll (sofortige Reproduktion). Analog zum Gesichter-Namen-Lerntest wurde der CVLT - Summenpunktwert als Indikator der verbalen Lernleistung als zweite sekundäre Zielvariable herangezogen.

Definition der „Responder“ und „Non – Responder“

Teilnehmer, deren Punktzahl in der Follow – Up – Testung mit einem Toleranzbereich von +/- 1 von derjenigen in der Baselinetestung abweicht, galten als in ihrer Leistung konstant geblieben, diejenigen mit mehr als einem Punkt Verlust im ADAS-Cog bzw. mehr als einem Punkt Zugewinn im CVLT-Summenpunktwert und im GNL-Summenpunktwert als verbessert und diejenigen mit mehr als einem Punkt Zugewinn im ADAS-Cog bzw. mehr als einem Punkt Verlust im CVLT-Summenpunktwert und im GNL-Summenpunktwert als verschlechtert.

Beck Depressions Inventar (BDI)

Das BDI-II ist eine Überarbeitung eines von Beck et al. entwickelten neuropsychologischen Testverfahrens (Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K., 1996), welches der Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik im klinischen Bereich dient. Auch in Deutschland gilt die Übersetzung von Hautzinger et al. als weit verbreitetes Testverfahren in der Depressionsdiagnostik (Kuhner, Burger et al. 2007). Der Fragebogen ist an Stichproben unterschiedlichen Alters, also auch jüngeren Patienten validiert. Großer Vorteil des BDI

beispielsweise gegenüber des GDS (Geriatric Depression Scale) ist die differenzierte Beantwortung der einzelnen Fragen (es gibt zu jeder Frage eine Abstufung von 0 bis 3) im Vergleich zur dichotomen Entscheidungsmöglichkeit (ja oder nein). Es können Punktzahlen von 0 bis 63 erreicht werden, anhand derer man eine abgestufte Beurteilung vornimmt, von keine/minimale Depression (0-13 Punkte), milde Depression (14-19 Punkte), moderate Depression (20-28 Punkte) bis schwere Depression (29-63 Punkte). Im Rahmen dieser Arbeit diente das BDI einerseits dazu, als Hilfsinstrument einen depressiven Zustand bei den Teilnehmern auszuschließen, andererseits stellt sie eine der kontinuierlichen Variablen bei der Beschreibung der Stichprobe dar.

Alzheimer's disease Cooperative Study scale for Activities of daily life in MCI (ADCS – MCI – ADL)

Die ADCS – MCI – ADL ist ein fremdanamnestisches Messinstrument, mit dem alltagspraktische Fertigkeiten und Aktivitäten von Patienten mit aLKS beurteilt und bewertet werden können (Galasko, Bennett et al. 1997, Perneczky, Pohl et al. 2006). Je höher die erreichte Punktzahl, desto weniger sind die alltagspraktischen Fertigkeiten beeinträchtigt.

Ein Punktwert im Bereich zwischen 31 und 52 kann ein Hinweis dafür sein, dass der Patient leichte Beeinträchtigungen bei komplexeren Alltagsaktivitäten wie Einkaufen oder Hobbies besitzt (Artero, Petersen et al. 2006). Die ADCS – MCI – ADL stellt eine der kontinuierlichen Variablen zur Beschreibung der Stichprobe vor Beginn der kognitiven Intervention dar (Tabelle 1).

Mehrfach-Wortschatz-Test B (MWT-B)

Der MWT-B ist ein prämorbid, verbaler Intelligenztest, anhand dessen Ergebnisse der Intelligenzquotient der Probanden abgeschätzt werden soll (Lehrl, Triebig et al. 1995). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurde er im Rahmen der kognitiven Interventions-Studie außerdem dazu verwendet, um das hypothetische Konstrukt der sogenannten kognitiven Reserve zu definieren, welches in der Studie von Buschert et al. thematisiert wird, die dieser Arbeit zugrunde liegt. Die Testergebnisse sind ein Indikator für die präinterventionelle Intelligenz der Teilnehmer und dienen weiterhin als kategorisches Baselinecharakteristikum für die Beschreibung der Stichprobe. Zur Definition wurden zum einen die Anzahl der Schuljahre, zum anderen die erreichte Punktzahl im MWT-B herangezogen. Teilnehmer mit einer Punktzahl kleiner als 110 und einer Anzahl von Schuljahren weniger als 10 Jahren gehörten der Gruppe Low Cognitive Reserve an. Diejenigen mit einer Punktzahl größer 115 und einer Anzahl von Schuljahren von mindestens 10, gehörten der Gruppe High Cognitive Reserve an. Patienten,

die keiner der beiden genannten Gruppen angehörten, wurden in einer dritten Gruppe zusammengefasst.

Sowohl Mittelwerte und Standardabweichungen der Testergebnisse als auch Häufigkeiten verschiedener Merkmale wurden zum Vergleich jeweils getrennt für die Schweregrade frühe und späte aLKS und Subgruppe aLKS single und aLKS plus ermittelt.

2.3. Die kognitive Intervention

Das Trainingsprogramm, welches für die vorliegende Arbeit verwendet wird, wurde im Rahmen einer Studie von Buschert et al., basierend auf den Empfehlungen des Deutschen Bundesverbandes Gedächtnistraining e.V. aus allgemein verfügbaren und etablierten Übungen zusammengestellt (Buschert, Friese et al. 2011). Im Folgenden wird die Studie der Einfachheit halber als „kognitive Interventionsstudie“ (KI-Studie) bezeichnet.

Das Training für jede Gruppe umfasste insgesamt 20 Sitzungen mit einer Sitzungsdauer von zwei Stunden. Die Unterrichtseinheiten richteten ihren Fokus entweder auf ein allgemeines Thema wie „Jahreszeiten“, „Essen und Trinken“ und „Kleidung“, oder auf einen theoretisch begründeten spezifischen Themenschwerpunkt wie „Sinneswahrnehmungen“, „Mnemotechniken“ oder „Aufmerksamkeit“. Allgemeine Themen und spezifische Themenschwerpunkte sollten sich hierbei idealerweise abwechseln. Die Themen wurden so gewählt, dass sie stets eher ein breites Spektrum abdecken (wie z.B. „Film und Fernsehen“, „Feste und Bräuche“) und somit das eventuell unterschiedliche Bildungsniveau der Teilnehmer in den Hintergrund trat.

Weiterhin bekamen die Teilnehmer am Ende jeder Sitzung Hausaufgaben, die bis zur nächsten Einheit bearbeitet werden sollten und die teils aus Arbeitsblättern mit konkreten Aufgaben und Übungen, teils aus allgemeinen Anregungen für den Alltag der Teilnehmer mit Bezug zur Unterrichtseinheit bestanden.

Ziel der vorliegenden kognitiven Intervention war vor allem das Erlernen und Üben spezifischer Gedächtnisstrategien, wobei hierbei die Verbesserung des verbalen Gedächtnisses insgesamt im Vordergrund steht. Die Intervention beinhaltete zahlreiche Aufgaben zur Aktivierung spezifischer kognitiver Funktionen und Alltagsfähigkeiten. Darüber hinaus sollte den Teilnehmern insgesamt ein gewisses Maß an Grundwissen über Gedächtnisprozesse, altersassoziierte Veränderungen und Alzheimer vermittelt werden. Weiterhin wurde in den Sitzungen durch Gesprächsrunden, Übungen zur Biografie, Aufgaben zu Fantasie und Kreativität sowie psychomotorische Entspannungselemente die soziale Interaktion zwischen den Teilnehmern gefördert. Die beiden letztgenannten Punkte ermöglichten den Patienten auch,

neue soziale Kontakte aufzubauen, wodurch sie zusätzlich motiviert wurden und mehr Autonomie in Bezug auf die Therapie der Erkrankung erlangten. Für diesen gruppendynamischen Prozess spielte auch eine jeweils 15-minütige Pause in der Mitte jeder Einheit eine wichtige Rolle.

Insgesamt erstreckte sich die Dauer des Trainings für jede Gruppe auf ca. ein halbes Jahr.

Abbildung 3 zeigt die Themen und Inhalte der einzelnen Sitzungen des beschriebenen kognitiven Trainings. Die Abschlusseinheit in der 20. Woche galt vor allem der Zusammenfassung der gesamten Unterrichtseinheiten sowie der Möglichkeit der Teilnehmer, ein Feedback über die durchgeführte kognitive Intervention abzugeben.

Abbildung 3: Themen der Interventionseinheiten des kognitiven Trainings; man erkennt den wöchentlichen Wechsel von allgemeinen (kursiv gedruckt) und spezifischen (fett gedruckt) Themenschwerpunkten

Einheit	Theoretisch begründeter/ <i>thematischer</i> Schwerpunkt
1	Einführungsstunde, inklusive Vorstellungsrunde und Organisatorischem
2	Aufmerksamkeit
3	<i>Tiere</i>
4	Informationsverarbeitung
5	<i>Jahreszeit</i>
6	Sensorische Prozesse
7	<i>Kleidung</i>
8	Gedächtnisprozesse 1: Assoziieren
9	<i>Musik</i>
10	Gedächtnisprozesse 2: Namen
11	<i>Film und Fernsehen</i>
12	Gedächtnisprozesse 3: visuelle Gedächtnishilfen
13	<i>Feste & Bräuche/ADL: Geld</i>
14	Gedächtnisprozesse 4: Texte merken
15	<i>Märchen</i>
16	ADL 1: Automatisieren, externe Gedächtnishilfen
17	<i>Essen & Trinken</i>
18	ADL 2: Kompetenz
19	<i>Reisen</i>
20	Abschlussstunde: Zusammenfassung + Feedback

Abkürzungen: ADL = Activities of Daily Living

2.4. Neuropsychologische Follow-Up-Testung

Nach Beendigung der kognitiven Intervention wurden mit den Patienten die neuropsychologischen Tests durchgeführt, die als Zielvariablen fungierten; im Falle dieser Arbeit handelte es sich speziell um den ADAS-Cog, den CVLT und den GNL.

2.5. Statistische Tests

2.5.1. Beschreibung der Stichprobe

Alle Daten wurden mit dem Programm SAS, Version 9.3 („Statistical Analysis Systems“) ausgewertet. Zunächst wurde die Stichprobe univariat anhand der Baselinecharakteristika Alter, Anzahl der Schuljahre, geschätzter prämorbid verbaler Intelligenzquotient (IQ, berechnet aus der erreichten Punktzahl im MWT-B) sowie erreichter Punktzahl im BDI und im ADCS – MCI – ADL beschrieben (Siehe Kapitel 2.2.3.). Dabei wurden Häufigkeiten (kategoriale Variablen) bzw. Mittelwerte und Standardabweichungen (kontinuierliche Variablen) tabelliert dargestellt. Im nächsten Schritt wurden bivariat Assoziationen der Subgruppen aLKS single und aLKS plus und –Schweregraden frühe und späte aLKS mit den ausgewählten Baselinecharakteristika Geschlecht, Beruf, Anzahl der Schuljahre und Art der Schulbildung, Bluthochdruck, ApoE-Genotyp, erreichter Punktwert in der Clinical Dementia Ratio (CDR) und kognitive Reserve untersucht. Für diese bivariaten Analysen mit kategoriellen Parametern wurde der Chi-Square-Test bzw. der Fischer-Exakt-Test (bei erwarteter Zellzahl <5) verwendet. Ergab sich in einem der Tests ein p-Wert von <0,2, dann lieferte dies einen potentiellen Hinweis auf eine Assoziation des Charakteristikums mit der Outcomevariablen, die gegebenenfalls, als potentieller Störfaktor (Confounder) bezüglich einer gleichzeitig bestehenden Assoziation der interessierenden Einflussgrößen (Zugehörigkeit zu einer aLKS-Subgruppe oder zu einem aLKS-Schweregrad) auf die Outcomes fungieren könnte.

Die Beschreibung der Studienpopulation erfolgte weiterhin anhand kontinuierlicher und kategorieller Baselinecharakteristika. Für die kontinuierlichen Merkmale Alter, Anzahl der Schuljahre, Punktwert im Beck Depression Scale (BDI), im Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) und im Alzheimer’s disease Cooperative Study scale for Activities of daily life in MCI (ADCS-MCI-ADL), werden jeweils Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Für die kategoriellen Merkmale Beruf (fünf Kategorien: ungelernt, gelernt, Hausfrau/Azubi/Facharbeiter, leitende Funktion/Unternehmer/Geschäftsführer sowie hochqualifizierter Angestellter/Student/Beamter), Familienstand (vier Kategorien: ledig, verheiratet, geschieden/getrennt, verwitwet), Schulbildung (vier Kategorien: Volks-

/Hauptschule, Realschule, (Fach-)Abitur sowie Studium) und kognitive Reserve (drei Kategorien: Hohe kognitive Reserve, niedrige kognitive Reserve, keine von beiden Gruppen) werden Häufigkeiten (in Prozent) angegeben.

2.5.2. Vorher – Nachher - Untersuchungen

Für die Berechnung der so genannten „Changescores“ wurden von den Rohwerten im ADAS – Cog, vom CVLT-Summenpunktwert und vom GNL-Summenpunktwert der Nachtests jeweils die entsprechenden Rohwerte zum Zeitpunkt Baseline (vor der kognitiven Intervention) subtrahiert.

Um festzustellen, ob sich die Leistung der Teilnehmer (N=41) nach dem Training im Vergleich zum Zeitpunkt Baseline signifikant veränderte, wurde die mittlere Differenz der Punktwerte (Changescore) mittels Wilcoxon-Test nonparametrisch gegen den Nullwert getestet.

Aufgrund unserer geringen Fallzahl und nach Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests konnte nicht für alle zu testenden Variablen eine Normalverteilung der Daten angenommen werden, weshalb der nichtparametrische Wilcoxon-Test statt des parametrischen t-Tests gewählt wurde.

Die gleiche Analyse wurde getrennt für jeden Schweregrad und jede Subgruppe (frühe aLKS, späte aLKS, aLKS single, aLKS plus) durchgeführt, um mögliche unterschiedliche Trainingseffekte in den jeweiligen Subgruppen aufzudecken.

Schließlich wurde mit dem zweiseitigen Wilcoxon – Two – Sample – Test eine bivariate Analyse der Assoziation der Changescores mit den Einflussgrößen durchgeführt.

2.5.3. Zusatzanalysen

In einer zusätzlichen Analyse wurden die Changescores mit Hilfe der Formel „Changescore/(100-Rohwert bei Baseline)“ für die Rohwerte der Vortest-Ergebnisse adjustiert, um zu berücksichtigen, dass Teilnehmer mit höherem Ausgangsniveau zum Zeitpunkt Baseline ein geringeres Potential haben, noch bessere Punktzahlen im Follow-up zu erreichen als Teilnehmer mit geringem Ausgangsniveau. Analog können sich Teilnehmer mit niedrigem Ausgangsniveau weniger leicht verschlechtern als Personen mit einem hohen Punktwert bei Baseline. Die korrigierten Mediane drücken keinen realen Unterschied aus, können aber die Richtung eines potentiellen Effekts deutlich machen.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Stichprobe

3.1.1. Beschreibung der Stichprobe anhand ausgewählter kontinuierlicher Variablen

Tabelle 1 beschreibt die 41 Teilnehmer umfassende Stichprobe anhand der ausgewählten kontinuierlichen Variablen Alter, Anzahl der Schuljahre, BDI je zum Zeitpunkt Vor- und Nachtests sowie den geschätzten prämorbidem Intelligenzquotienten und dem ADCS-MCI-ADL. In letzterem erreichten die Teilnehmer im Mittel einen Punktwert von 66,1 (SD = 6,5), was besagt, dass die Patienten im Schnitt keine Beeinträchtigungen bei Alltagsaktivitäten aufweisen.

Tabelle 1: Beschreibung der Stichprobe anhand ausgewählter kontinuierlicher Variablen

Variable	N	Minimum	Maximum	Mittelwert (Standardabweichung)
Alter	41	61	85	72,8 (5,3)
Schuljahre	41	8	15	11,2 (2,1)
BDI				
- Baseline	41	0	17	7,3 (4,3)
- Follow-Up	41	0	22	8,2 (5,2)
MWT-B	41	91	145	120,2 (14,2)
ADCS-MCI-ADL	34	50	74	66,1 (6,1)

Abkürzungen: BDI = Beck Depression Inventory, MWT – B = Mehrfach – Wortschatz – Intelligenztest Teil B, ADCS – MCI – ADL = Alzheimer's disease Cooperative Study scale for ADL in MCI, Beim ADCS – MCI – ADL gibt es 7 Misses aufgrund von Patienten ohne enge Angehörige oder Ablehnung des Patienten

Im Kapitel 2.2.2. wurden die Schweregrade der aLKS definiert:

- Frühe aLKS: z-Wert zwischen -1,5 und -2,4 unterhalb der Norm in den anamnestischen Subtests der CERAD-Testbatterie
- Späte aLKS: z-Werte kleiner gleich -2,5 unterhalb der Norm in den anamnestischen Subtests der CERAD-Testbatterie
- aLKS single: z-Werte kleiner -1,5 unterhalb der Norm nur in den amnestischen Subtests der CERAD-Testbatterie
- aLKS plus: z-Werte kleiner -1,5 unterhalb der Norm in mindestens einem nichtanamnestischen Subtest zusätzlich

Demnach fielen von den 41 Teilnehmern 21 in die Gruppe frühe aLKS (51,2%) und 20 in die Gruppe späte aLKS (48,8%). Auf der anderen Seite wurden 13 Patienten in die Gruppe aLKS single (31,7%) und 28 (68,3%) in die Gruppe aLKS plus eingeordnet. 13 Teilnehmer der späten aLKS-Gruppe und 15 der frühen aLKS-Gruppe hatten Beeinträchtigungen in mehreren Domänen (aLKS plus), sechs der frühen aLKS und sieben der späten aLKS-Gruppe gehörten der Gruppe aLKS single an.

3.1.2. Beschreibung der Stichprobe anhand mit ausgewählter kategorialer Variablen

Die beiden folgenden Tabellen (**Tabelle 2 und 3**) beschreiben die Studienpopulation anhand ausgewählter kategorieller Baselinecharakteristika. Die Baselinecharakteristika werden dabei für eine bessere Übersicht einmal auf die Verteilung zwischen den Schweregraden früher aLKS und später aLKS bezogen (**Tabelle 2**), zum anderen auf die Verteilung zwischen den Subgruppen aLKS single und aLKS plus (**Tabelle 3**). Mit 19 männlichen und 22 weiblichen Teilnehmern ist die Geschlechterverteilung insgesamt ausgeglichen. Zu erwähnen ist, dass in unserer Studie keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den aLKS-Schweregraden und der Verteilung auf die verschiedenen Kategorien der kognitiven Reserve festgestellt werden konnten. Von den lediglich neun Teilnehmern, auf die die Bezeichnung „hohe kognitive Reserve“ zutraf, hatten acht eine aLKS plus und einer eine aLKS single, bzw. vier Teilnehmer eine frühe aLKS und fünf eine späte aLKS.

Tabelle 2: Potentielle Assoziationen der kategorischen Baselinecharakteristika mit den Schweregraden „frühe aLKS“ und „späte aLKS“

Variable	Schweregrad aLKS		
	Total (41)	frühe aLKS	späte aLKS
Geschlecht (m/w)	19/22	10/11	9/11
p-Wert = 0,87			
Beruf			
- ungelernt	0	0	0
- gelernt	11	6	5
- Hausfrau, Azubi, Facharbeiter	5	2	3
- Leitende Funktion, Unternehmer*	6	4	2
- Hochqualifizierter Angestellter/Student**	19	9	10
p-Wert = 0,88			
Schulbildung			
- Volks- /Hauptschule	9	7	2
- Realschule	9	2	7
- Fachabitur	12	6	6
- Studium	11	6	5
p-Wert = 0,13			
Kognitive Reserve			
- HKR	9	4	5
- NKR	18	9	9
- Keine Gruppe	14	8	6
p-Wert = 0,85			
CDR			
- 0	14	7	7
- 0,5	27	14	13
p-Wert = 0,91			

Abkürzungen: aLKS = amnestische leichte kognitive Störung, NKR = Niedrige kognitive Reserve (MWT-B<10, Anzahl Schuljahre<10), HKR= High kognitive Reserve (MWT-B>115, Anzahl Schuljahre ≥10), ADCS – MCI – ADL = Alzheimer’s disease Cooperative Study scale for ADL in MCI, ADAS – Cog = Alzheimer’s Disease Assessment Scale- Cognitive, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen Lerntest, Gesch. = Geschäftsführer

CDR = Clinical Dementia Rating, p-Werte getestet mit dem Chi – Square – Test bzw. mit dem Fischer – Exakt – Test bei kategoriellen Variablen (verwendet bei erwarteter Zellzahl < 5).

* und Geschäftsführer, **und Beamter

Tabelle 3: Potentielle Assoziationen der kategorischen Baselinecharakteristika mit den Subtypen aLKS single und aLKS plus

Variable	aLKS – Subtyp		
	Total (41)	aLKS single	aLKS plus
Geschlecht (m/w) p-Wert = 0,49	19/22	5/8	14/14
Beruf p-Wert = 0,63			
- ungelernt	0	0	0
- gelernt	11	3	8
- Hausfrau, Azubi, Facharbeiter	5	1	4
- Leitende Funktion, Unternehmer*	6	1	5
- Hochqualifizierter Angestellter**	19	8	11
Schulbildung p-Wert = 0,42			
- Volks- /Hauptschule	9	2	7
- Realschule	9	3	6
- Fachabitur	12	6	6
- Studium	11	2	9
Kognitive Reserve p-Wert = 0,29			
- HKR	9	1	8
- NKR	18	8	10
- Keine Gruppe	14	4	10
CDR p-Wert = 0,73			
- 0	14	5	9
- 0,5	27	8	19

Abkürzungen: aLKS = amnestische leichte kognitive Störung, chsq = Chi – Square – Test, fet = Fischer – Exakt – Test (verwendet bei erwarteter Zellzahl < 5), NKR = niedrige kognitive Reserve (MWT-B<10, Anzahl Schuljahre<10), HKR = Hohe kognitive Reserve (MWT-B>115, Anzahl Schuljahre ≥10), ADAS – Cog = Alzheimer’s Disease Assessment Scale- Cognitive, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen Lerntest, Gesch. = Geschäftsführer, CDR = Clinical Dementia Rating; p-Werte getestet mit dem Chi – Square – Test bzw. mit dem Fischer – Exakt – Test bei kategoriellen Variablen (verwendet bei erwarteter Zellzahl < 5). *und Geschäftsführer, **sowie Studenten und Beamte

3.2. Trainingseffekte bezogen auf die gesamte Studienpopulation

3.2.1. Vergleich zwischen Baseline und Follow-Up in Bezug auf die gesamte Studienpopulation

In diesem Kapitel wird analysiert, inwiefern sich die gesamte Studienpopulation nach Abschluss der kognitiven Intervention bezüglich der drei Outcome-Parameter verbessert oder verschlechtert hat. Zuerst werden die Rohwerte der erreichten Punktzahlen im ADAS-Cog, CVLT und GNL zu den Zeitpunkten „Baseline“ und „Follow-Up“ betrachtet. Die folgende **Tabelle 4** bietet eine Übersicht über die Minima, Maxima und Mittelwerte der erreichten Punktwerte. Aus den Mittelwerten ist ersichtlich, dass sich die Studienpopulation im ADAS – Cog minimal verschlechtert, im CVLT im Mittel leicht verbessert, während sie sich im GNL allerdings deutlicher verschlechtert.

Tabelle 4: Mittelwerte der erreichten Punktzahlen der gesamten Studienpopulation für ADAS –Cog, CVLT und GNL vor und nach der kognitiven Intervention

Variable	N	Minimum	Maximum	Mittelwert (Std Abw)
ADAS – Cog				
- Baseline	41	4	20	9,7 (3,8)
- Follow-Up	41	4	22	10,4 (3,9)
CVLT Summenpunktwert				
- Baseline	41	11	53	31,0 (10,6)
- Follow-Up	41	7	63	33,3 (12,5)
GNL Summenpunktwert				
- Baseline	41	0	31	22,7 (6,3)
- Follow-Up	41	5	32	19,6 (6,8)

Abkürzungen: ADAS – Cog = Alzheimer’s Disease Assessment Scale- Cognitive, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen Lerntest, Std Abw = Standard Abweichung. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die kognitive Beeinträchtigung

3.2.2. Responderhäufigkeit

Nach der in Kapitel 2.3.3. vorgestellten Responder-Definition gibt es beim ADAS-Cog von den 41 Teilnehmern 17, die in ihren Leistungen konstant geblieben sind, zehn, die ihre Leistungen verbessert haben (24,39%) und 14, die sich in ihren Ergebnissen verschlechtert haben (34,15%). Somit haben sich rund zwei Drittel der Teilnehmer im ADAS-Cog – Gesamtwert nicht verschlechtert.

Beim CVLT - Summenpunktwert haben sich insgesamt rund 68,3% der Patienten nach Beendigung der kognitiven Intervention bezüglich ihrer Leistung nicht verschlechtert, wohingegen beim GNL sich nur rund ein Drittel der Teilnehmer nicht verschlechtert hat.

Die genannten Ergebnisse sind in den **Tabelle 5** einsehbar.

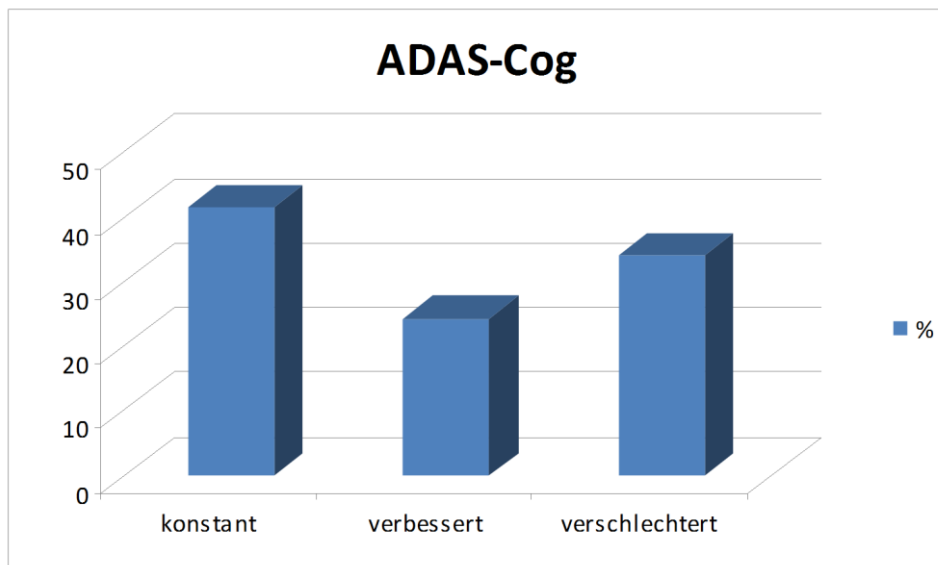
Tabelle 5: Häufigkeit der Teilnehmer mit konstanten, verbesserten und verschlechterten Leistungen im ADAS-Cog, CVLT und GNL

Variable	Responder (%)		Non-Responder (%)
ADAS – Cog	27 (65,9%)		14 (34,1%)
	konstant (%) 17 (41,5%)	verbessert (%) 10 (24,4%)	
CVLT Summenpunktwert	28 (68,3%)		13 (31,7%)
	konstant (%) 5 (12,2%)	verbessert (%) 23 (56,1%)	
GNL Summenpunktwert	13 (31,7%)		28 (68,3%)
	konstant (%) 8 (19,5%)	verbessert (%) 5 (12,2%)	

Abkürzungen: ADAS – Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen Lerntest

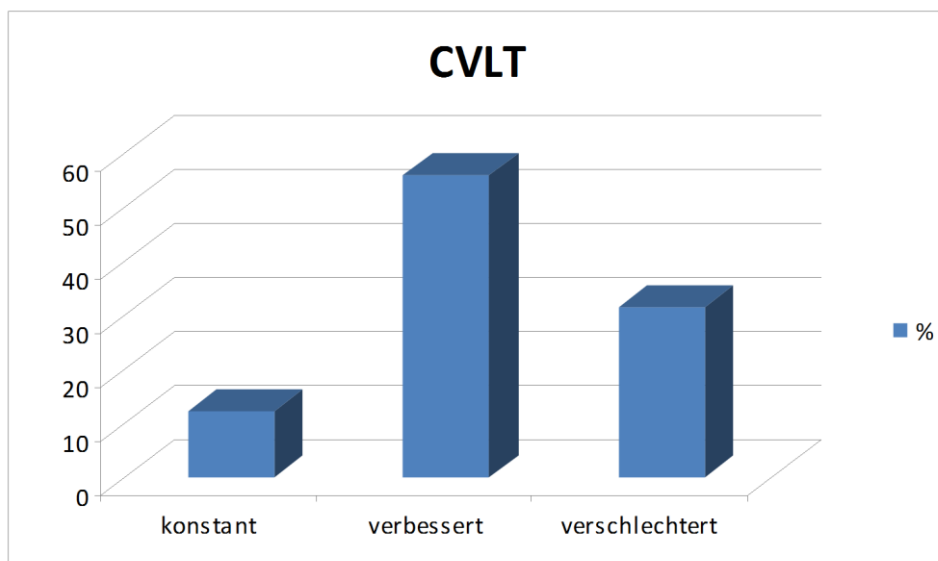
Der Anschaulichkeit halber sind im Folgenden in den **Abbildungen 4, 5 und 6**, die Ergebnisse von **Tabelle 5**, das heißt die Vorher – Nachher – Vergleiche bei den Zielvariablen ADAS – Cog, CVLT und GNL noch einmal als Balkendiagramme dargestellt.

Abbildung 4: Häufigkeit der Teilnehmer (in %), die sich bezüglich des ADAS-Cog-Gesamtwertes jeweils verbessert oder verschlechtert haben, bzw. konstante Leistungen erbracht haben



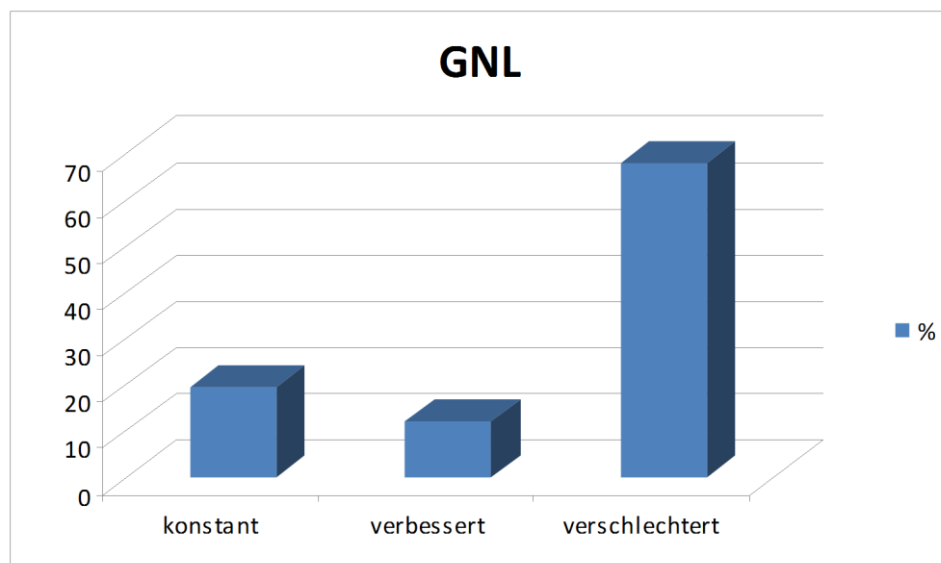
Abkürzungen: ADAS – Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive

Abbildung 5: Häufigkeit der Teilnehmer (in %), die sich bezüglich des Summenpunktwertes des CVLT jeweils verbessert oder verschlechtert haben, bzw. konstante Leistungen erbracht haben



Abkürzungen: CVLT = California Verbal Learning Test

Abbildung 6: Häufigkeit der Teilnehmer (in %), die sich bezüglich des Summenpunktwerts des GNL jeweils verbessert oder verschlechtert haben, bzw. konstante Leistungen erbracht haben



Abkürzungen: GNL = Gesichter – Namen – Lerntest

3.2.3. Changescores der gesamten Studienpopulation

Es folgt eine Analyse anhand der in Kapitel 2.5.2. definierten Changescores (erreichte Rohwerte bei den Nachtests minus Rohwerte zum Zeitpunkt Baseline). **Tabelle 6** stellt die Mittelwerte der Changescores der gesamten Studienpopulation dar. Mit Hilfe des Wilcoxon – Tests wurden potentielle Unterschiede zwischen den Leistungen der Patienten im ADAS-Cog, CVLT und GNL bei Baseline und Follow-Up aufgedeckt, die sich jedoch nur für den GNL statistisch bestätigen ließen (p – Wert <0,0001); die Studienpopulation hat sich im Gesichter–Namen–Lerntest trotz kognitiver Intervention signifikant verschlechtert. Der Changescore-Mittelwert im CVLT zeugt von einer Verbesserung der Studienpopulation mit leichter Tendenz zur Signifikanz (p-Wert 0,11). Im ADAS-Cog zeigten die Teilnehmer eine leichte Verschlechterung.

Tabelle 6: Mittelwerte der Changescores aller Teilnehmer (N=41) für ADAS-Cog, CVLT und GNL

Variable	Mittelwert	Standardabweichung	P – Wert
ADAS – Cog	0,68	3,27	0,24
CVLT Summenpunktwert	2,32	7,81	0,11
GNL Summenpunktwert	-3,1	4,76	<0,0001

Abkürzungen: ADAS – Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen Lerntest. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die kognitive Beeinträchtigung.

3.3. Potentielle Assoziationen der aLKS – Schweregrade und –Subtypen mit den Outcomevariablen

Im Folgenden wird schließlich auf potenzielle Zusammenhänge zwischen den aLKS-Schweregraden bzw. aLKS-Subtypen mit den Outcomevariablen eingegangen.

In **Tabelle 7** und **Tabelle 8** wurde zunächst auf signifikante Differenzen bezüglich der Testergebnisse zwischen den Zeitpunkten „Baseline“ und „Follow-Up“ getestet. In der Zeile „Gesamt“ werden die Mediane der gesamten Studienpopulation dargestellt, in den beiden Zeilen darunter jeweils getrennt die Mediane der Schweregrade frühe aLKS und späte aLKS. In der letzten Zeile „*Vergleich zwischen früher und später aLKS: p-Wert*“ gibt der mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ermittelte p-Wert jeweils an, ob zwischen der frühen aLKS und der späten aLKS zum Zeitpunkt Baseline bzw. der Nachtests signifikante Unterschiede in den Ergebnissen vorhanden waren.

Tabelle 7: Vergleich zwischen früher und später aLKS zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up anhand der Mediane des ADAS-Cog-Gesamtwertes, des CVLT-Summenpunktwertes und des GNL-Summenpunktwertes.

Variable	Mediane der erreichten Punktwerte (Q1;Q3)					
	ADAS-Cog		CVLT		GNL	
Zeitpunkt	Baseline	Follow-Up	Baseline	Follow-Up	Baseline	Follow-Up
Gesamt	10 (7;11)	10 (9;12)	30 (25;38)	33 (23;41)	23 (19;28)	20 (13;24)
Frühe aLKS	10 (6;11)	9 (9;10)	32 (26;41)	35 (26;41)	25 (19;27)	22 (17;25)
Späte aLKS	10 (7;12,5)	11 (8;12,5)	27,5 (22;35,5)	29,5 (22,5; 41,5)	22,5 (18,5;28,5)	17,5 (13;24)
Vergleich zwischen früher und später aLKS: p-Wert	0,31	0,1	0,19	0,76	0,72	0,24

Abkürzungen: aLKS = amnestische leichte cognitive Störung, ADAS – Cog = Alzheimer’s Disease Assessment Scale, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen – Lerntest, kwt = Kruskal – Wallis – Test. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die kognitive Beeinträchtigung. Statistisch signifikante Ergebnisse fett gedruckt.

Die Resultate der gesamten Studienpopulation bestätigen noch einmal die Erkenntnisse aus **Tabelle 4** (dort ist jeweils der Mittelwert der erreichten Punktwerte angegeben): Eine Verbesserung im CVLT und eine Verschlechterung im GNL. Im ADAS-Cog gab es bezogen auf den Medianwert keine Veränderung. Bei Betrachtung der Schweregrade ist auffällig, dass sich im ADAS-Cog die Patienten der frühen aLKS um einen Punkt verbesserten, während sich die Patienten mit später aLKS um einen Punkt verschlechterten. Der p-Wert von 0,1 im ADAS-Cog (Follow-Up) zeigt tendenziell, dass der Unterschied zwischen früher und später aLKS nach Abschluss der Intervention deutlicher ausfällt. Weiterhin ist zu erkennen, dass im CVLT zum Zeitpunkt Baseline die Patienten mit früher aLKS besser abgeschnitten haben als die Patienten mit später aLKS, wobei der p-Wert (0,19) eine leichte Tendenz in Richtung Signifikanz anzeigt. Bei den Nachtests schnitten die Patienten beider Schweregrade besser ab als zum Zeitpunkt Baseline, die Patienten mit früher aLKS wiederum besser als die Patienten mit später aLKS. Jedoch stellte sich dieser Unterschied nicht als signifikant heraus. Auch im GNL schnitten die Gruppe „frühe aLKS“ sowohl bei den Vor- als auch bei den Nachtests besser ab als die Gruppe „späte aLKS“.

Tabelle 8: Vergleich zwischen aLKS single und aLKS plus zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up anhand der Mediane des ADAS-Cog-Gesamtwertes, des CVLT-Summenpunktwertes und des GNL-Summenpunktwertes.

Variable	Mediane der erreichten Punktwerte (Q1;Q3)					
	ADAS-Cog		CVLT		GNL	
Zeitpunkt	Baseline	Follow-Up	Baseline	Follow-Up	Baseline	Follow-Up
Gesamt	10 (7;11)	10 (9;12)	30 (25;38)	33 (23;41)	23 (19;28)	20 (13;24)
aLKS single	6 (6;10)	9 (6;10)	41 (25;45)	37 (29;44)	25 (21;29)	22 (17;28)
aLKS plus	10 (8;12)	10,5 (9;12)	28 (24;32,5)	30,5 (22,5; 41)	21,5 (18,5;27)	19 (13;24)
Vergleich zwischen aLKS single und aLKS plus: p-Wert	0,03	0,12	0,04	0,76	0,18	0,55

Abkürzungen: aLKS = amnestische leichte cognitive Störung, ADAS – Cog = Alzheimer’s Disease Assessment Scale, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen – Lerntest, kwt = Kruskal – Wallis – Test. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die kognitive Beeinträchtigung. Statistisch signifikante Ergebnisse fett gedruckt

Tabelle 8 zeigt eine Analyse analog zu **Tabelle 7**, jedoch werden hier die Ergebnisse der Gruppe „aLKS single“ mit denen der Gruppe „aLKS plus“ zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up verglichen. Im ADAS-Cog hat die Gruppe aLKS plus signifikant schlechter abgeschnitten als die Gruppe aLKS single, und zwar sowohl zum Zeitpunkt Baseline als auch zum Zeitpunkt Follow-Up. Im CVLT war das Ergebnis der Gruppe „aLKS single“ zum Zeitpunkt Baseline signifikant besser als das Ergebnis der Gruppe „aLKS plus“. Nach der kognitiven Intervention zeigte die Gruppe aLKS single jedoch eine Verschlechterung der Resultate, während die Ergebnisse der Gruppe aLKS plus sich leicht verbesserten, was zu einem nicht mehr signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt Follow-Up führte (p-Wert 0,76). Im GNL schnitt die Gruppe aLKS single signifikant schlechter ab als die Gruppe aLKS plus. Nach der Intervention kam es in beiden Gruppen zu einer Verschlechterung. Der Unterschied zwischen den beiden Schweregraden war danach nicht mehr signifikant.

Tabelle 9 und **Tabelle 12** stellen potentielle Assoziationen zwischen den aLKS – Subtypen - bzw. Schweregraden einerseits und den Outcomeparametern ADAS – Cog, CVLT – Summenpunktwert und GNL – Summenpunktwert andererseits dar. Es wird hierdurch direkt untersucht, ob der Erfolg der Intervention davon abhängt, welchem aLKS – Subtyp bzw. - Schweregrad man vor Beginn der Intervention angehört. Im Rahmen von stratifizierten Analysen (**Tabelle 10, 11, 13 und 14**) wurde zusätzlich für jeden aLKS-Schweregrad separat analysiert, ob bezogen auf die genannten Outcomeparameter ein signifikanter Trainingseffekt stattgefunden hat. Es wurden dafür die Mittelwerte der Changescores beim ADAS – Cog, CVLT – Summenpunktwert und GNL – Summenpunktwert auf Signifikanz getestet. Somit dient die stratifizierte Analyse als Ergänzung der Resultate aus den **Tabellen 9** und **12**, in der die Changescore-Mediane der Outcomeparameter verglichen und auf potentielle signifikante Unterschiede getestet wurden.

3.3.1. Potentielle Assoziationen der Changescores mit den Schweregraden „frühe aLKS“ und „späte aLKS“

Tabelle 9 zeigt, dass die Gruppe „späte aLKS“ bezogen im ADAS-Cog einen um einen Punkt höheren Changescore erreicht hat als die Gruppe „frühe aLKS“. Dasselbe gilt für den CVLT. Bei einem p-Wert von 0,2 besteht sogar die leichte Tendenz, dass die Patienten mit später aLKS tendenziell besser vom kognitiven Training profitieren als Patienten mit früher aLKS. Im GNL verschlechterten sich beide Subgruppen, es kam dabei zu keinen signifikanten Unterschieden untereinander

Tabelle 9: Potentielle Assoziationen der Changerscores mit den Schweregraden „frühe aLKS“ und „späte aLKS“. Es werden jeweils die Mediane der Changerscores aus ADAS-Cog, CVLT und GNL der Gruppen „frühe aLKS“ und „späte aLKS“ gegenübergestellt.

Variable	Median (Q1;Q3)			p - Wert
	Total (41)	frühe aLKS (21)	späte aLKS (20)	
ADAS – Cog	1 (-1;2)	0 (-2;2)	1 (-0,5;2)	0,87
CVLT-Summenpunktwert	2 (-4;7)	2 (-5;6)	3,5 (-0,5;8)	0,2
GNL-Summenpunktwert	-3 (-6;-1)	-3 (-6;-1)	-3,5 (-6;-1)	0,92

ADAS – Cog = Alzheimer’s Disease Assessment Scale, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen – Lerntest. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die kognitive Beeinträchtigung.

In **Tabelle 10** ist erkennbar, dass im ADAS-Cog eine Verschlechterungstendenz und im CVLT-Summenpunktwert im Schweregrad frühe aLKS eine Tendenz zur Verbesserung vorliegen. Im Gesichter-Namen-Lerntest dagegen findet sich eine signifikante Verschlechterung der Leistung.

Tabelle 10: Stratifizierte Analyse: Changerscores bei früher aLKS. Für alle Patienten, die der Gruppe der frühen aLKS angehörten, wird der Mittelwert der Changerscores des ADAS-Cog, CVLT-Summenpunktwert und GNL-Summenpunktwert betrachtet.

Variable	Frühe aLKS	
	Changerscore-Mittelwert (Standardabweichung)	p-Wert
ADAS – Cog	0,71 (3,73)	0,5
CVLT-Summenpunktwert	0,52 (7,47)	0,8
GNL-Summenpunktwert	-2,48 (4,82)	0,04

ADAS – Cog = Alzheimer’s Disease Assessment Scale, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen – Lerntest, p-Werte ermittelt mithilfe des Wilcoxon-Tests. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die kognitive Beeinträchtigung.

Tabelle 11 zeigt für den Schweregrad der späten aLKS eine ähnlich geringe Verbesserungstendenz im ADAS-Cog wie bei der frühen aLKS, jedoch eine im Gegensatz zur „frühen aLKS“ signifikante Verbesserung im CVLT. Im GNL zeigt sich eine noch ausgeprägtere Verschlechterung als es schon in der Gruppe „frühe aLKS“ der Fall war. Dieses Resultat unterstützt noch einmal das Ergebnis aus **Tabelle 9**, dass die Gruppe „späte aLKS“ bezüglich des CVLT stärker vom kognitiven Training profitiert hat als die Gruppe „frühe aLKS“ und dass

bei den anderen beiden Zielvariablen jedoch keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich des Trainingseffektes auszumachen sind.

Tabelle 11: Stratifizierte Analyse: Changescores bei später aLKS. Für alle Patienten, die dem Schweregrad der späten aLKS angehörten, wird der Mittelwert der Changescores des ADAS-Cog, CVLT-Summenpunktwert und GNL-Summenpunktwert betrachtet.

Variable	Späte aLKS	
	Changescore-Mittelwert (Standardabweichung)	p-Wert
ADAS – Cog	0,65 (2,81)	0,27
CVLT-Summenpunktwert	4,2 (7,89)	0,04
GNL-Summenpunktwert	-3,75 (4,72)	0,0009

ADAS – Cog = Alzheimer’s Disease Assessment Scale, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen – Lerntest, p-Werte ermittelt mithilfe des Wilcoxon-Tests. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die kognitive Beeinträchtigung.

3.3.2. Potentielle Assoziationen der Changescores mit den Schweregraden „aLKS single“ und „aLKS plus“

Im ADAS-Cog kam es zu keiner Assoziation zwischen Changescore und aLKS – Subgruppen. Im CVLT weist der p-Wert von 0,13 tendenziell daraufhin, dass die Patienten mit mehreren betroffenen kognitiven Domänen im Bezug auf den California Verbal Learning Test stärker von der kognitiven Intervention profitiert haben als die Gruppe aLKS single. Im GNL zeigen die Ergebnisse, dass keine Assoziation zwischen den aLKS-Subgruppen und dem Trainingserfolg zu ziehen ist.

Sowohl bei der Unterteilung in frühe und späte aLKS als auch bei der Unterteilung in aLKS in nur einer Domäne und aLKS in mehreren Domänen stellte sich die Tendenz heraus, dass Patienten mit einem höheren Grad der kognitiven Beeinträchtigung in Bezug auf das verbale Gedächtnis (California Verbal Learning Test) stärker vom kognitiven Training profitierten als Patienten mit einem niedrigeren Grad der kognitiven Beeinträchtigung. Bezogen auf visuell assoziierte kognitive Funktionen (Gesichter-Namen-Lerntest) kam es zu keinem Unterschied zwischen niedriger und höherer kognitiver Beeinträchtigung.

Tabelle 12: Potentielle Assoziationen der Changerscores mit den Schweregraden „aLKS single“ und „aLKS plus“. Es werden jeweils die Mediane der Changerscores aus ADAS-Cog, CVLT und GNL der Gruppen „aLKS single“ und „aLKS plus“ gegenübergestellt.

Variable	Median (Q1;Q3)			p - Wert
	Total (41)	aLKS (13) single	aLKS (28) plus	
ADAS – Cog	1 (-1;2)	0 (0;2)	1 (-2;2)	1
CVLT-Summenpunktwert	2 (-4;7)	0 (-4;3)	5 (-1,5;7)	0,13
GNL-Summenpunktwert	-3 (-6;-1)	-3 (-5;-3)	-3,5 (-6;-0,5)	0,82

ADAS – Cog = Alzheimer’s Disease Assessment Scale, CVLT = California Verbal Learning Test,

GNL = Gesichter Namen – Lerntest. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die kognitive Beeinträchtigung.

In **Tabelle 13** zeigt sich für den Schweregrad aLKS single keine Verbesserung im CVLT, eine Tendenz zur Verschlechterung im ADAS-Cog und wiederum eine signifikante Verschlechterung im GNL.

Tabelle 13: Stratifizierte Analyse: Change – Scores bei der Subgruppe aLKS single. Für alle Patienten, die dieser Subgruppe angehörten, wird der Mittelwert der Changerscores des ADAS-Cog, CVLT-Summenpunktwert und GNL-Summenpunktwert betrachtet.

Variable	aLKS single	
	Changerscore-Mittelwert (Standardabweichung)	p-Wert
ADAS – Cog	0,77 (2,83)	0,36
CVLT-Summenpunktwert	-0,08 (7,32)	0,58
GNL-Summenpunktwert	-3,23 (4,78)	0,02

ADAS – Cog = Alzheimer’s Disease Assessment Scale, CVLT = California Verbal Learning Test,

GNL = Gesichter Namen – Lerntest, p-Werte ermittelt mithilfe des Wilcoxon-Tests. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die kognitive Beeinträchtigung.

Schließlich ergibt sich für die Patienten der aLKS plus eine Verschlechterungstendenz im ADAS-Cog, eine im Vergleich zur Gruppe „aLKS single“ signifikante Verbesserung im CVLT und eine signifikante Verschlechterung im GNL. Es können so die Resultate aus **Tabelle 12** bekräftigt werden, welche auf einen tendenziell stärkeren Trainingseffekt der Gruppe „aLKS plus“ gegenüber der Gruppe „aLKS“ single hinsichtlich des CVLT hinweisen.

Tabelle 10: Stratifizierte Analyse: Change – Scores bei der Subgruppe aLKS plus. Für alle Patienten, die dieser Subgruppe angehörten, wird der Mittelwert der Changescores des ADAS-Cog, CVLT-Summenpunktwert und GNL-Summenpunktwert betrachtet.

Variable	aLKS plus	
	Changescore-Mittelwert (Standardabweichung)	p-Wert
ADAS – Cog	0,64 (3,51)	0,43
CVLT-Summenpunktwert	3,43 (7,9)	0,04
GNL-Summenpunktwert	-3,04 (4,83)	0,002

ADAS – Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen – Lerntest, p-Werte ermittelt mithilfe des Wilcoxon-Tests. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die kognitive Beeinträchtigung.

3.4. Sensitivitätsanalysen

3.4.1. Korrektur der Changescores auf das Ausgangsniveau

Um die Robustheit der Ergebnisse zu testen, wurden die Changescores mittels der bereits in Kapitel 2.5.3 erwähnten Formel „Changescore/(100-Rohwert zum Zeitpunkt Baseline)“ für das individuelle Punkteausgangsniveau zum Zeitpunkt Baseline korrigiert, um einen Einfluss des letzteren auf das Ergebnis zu vermeiden. Die auf diese Weise korrigierten Mediane werden einerseits zwischen den Schweregraden „frühe aLKS“ und „späte aLKS“ verglichen, andererseits zwischen den Schweregraden „aLKS single“ und „aLKS plus“. Durch die Korrektur auf das Ausgangsniveau wird überprüft, ob neue eventuelle Assoziationen demaskiert werden bzw. die Resultate aus **Tabelle 13** und **14** in ihrer Aussagekraft bestehen bleiben.

Die Ergebnisse sind in den **Tabellen 15** (für die aLKS-Schweregrade früh und spät) und **16** (für die Subgruppen aLKS single und aLKS plus) ersichtlich.

Für die Schweregrade „frühe aLKS“ und „späte aLKS“ (**Tabelle 15**) waren nach der Korrektur der Changescores beim ADAS-Cog, CVLT und GNL keine Unterschiede bezüglich der Ergebnisse festzustellen (**Tabelle 18**, vergleiche dazu **Tabelle 11**).

Tabelle 11: Mediane der Changescores, auf das Ausgangsniveau korrigiert: Frühe und späte aLKS

Variable	Median		p - Wert
	frühe aLKS (21)	späte aLKS (20)	
ADAS – Cog	0 (0,002;0,02)	0,01 (0,005;0,02)	0,95
CVLT-	0,02 (0,0085;0,01)	0,05 (0,006;0,12)	0,28
Summenpunktwert			
GNL-	0,043 (0,081;0,014)	0,042 (0,077;0,013)	0,98
Summenpunktwert			

Abkürzungen: aLKS = amnestische leichte cognitive Störung, ADAS – Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen – Lerntest, aLKS = amnestische leichte cognitive Störung
Mediane korrigiert nach der Formel „Changescore/(100-Rohwert zum Zeitpunkt Baseline)“. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die cognitive Beeinträchtigung.

Beim Vergleich der Changescore-Mediane der beiden Schweregrade „aLKS single“ und „aLKS plus“ (**Tabelle 16**) zeigte sich nach Korrektur auf das Ausgangsniveau im ADAS-Cog CVLT und GNL eine dezente Verschiebung der Assoziation in Richtung Signifikanz. An der generellen Aussage der Resultate aus **Tabelle 12** ändert sich allerdings nichts: Es besteht eine nun dezent stärkere Tendenz, dass Patienten mit „aLKS plus“ bezüglich des CVLT besser vom kognitiven Training profitierten als Patienten mit „aLKS single“.

Tabelle 12: Mediane der Changescores, auf das Ausgangsniveau korrigiert: aLKS single und aLKS plus

Variable	Median (Q1;Q3)		p - Wert
	aLKS single (13)	aLKS plus (28)	
ADAS – Cog	0 (0;0,02)	0,01 (0,022;0,02)	0,77
CVLT-	0 (0,085;0,05)	0,07 (0,020;0,1)	0,07
Summenpunktwert			
GNL-	0,043 (0,070;0,038)	0,043 (0,082;0,006)	0,65
Summenpunktwert			

Abkürzungen: aLKS = amnestische leichte cognitive Störung, ADAS – Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale, CVLT = California Verbal Learning Test, GNL = Gesichter Namen – Lerntest, aLKS = amnestische leichte cognitive Störung
Mediane korrigiert nach der Formel „Changescore/(100-Rohwert zum Zeitpunkt Baseline)“. Beim ADAS-Cog gilt: Je höher die Punktzahl, desto STÄRKER die cognitive Beeinträchtigung.

4. Diskussion

Die Effektivität von kognitivem Training bei Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung, wurde schon in einigen Studien und Metaanalysen untersucht (Li, Li et al. 2011, Simon, Yokomizo et al. 2012). Einige Patienten profitieren allerdings in stärkerem Maße von kognitivem Training als andere. In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob es Faktoren gibt, die Einfluss auf den Erfolg eines kognitiven Trainings ausüben können. Dabei wurde hier speziell der Grad der kognitiven Beeinträchtigung zu Beginn eines kognitiven Trainings als mögliche Einflussvariable untersucht. Die Einteilung in Schweregrade wurde anhand von in der Literatur bekannten Subgruppen der leichten kognitiven Störung durchgeführt: Zum einen handelte es sich um die Unterteilung in ein frühes und spätes Stadium der aLKS (Weiner, Aisen et al. 2010, Doi, Shimada et al. 2013, Ye, Seo et al. 2013), zum anderen um die Unterteilung in eine Subgruppe, in der nur das Gedächtnis betroffen ist (im weiteren Verlauf als aLKS single bezeichnet) und um eine weitere Gruppe, bei der mehrere kognitive Domänen beeinträchtigt sind (aLKS plus) (Petersen 2004).

Anhand ausgewählter neuropsychologischer Testverfahren, die vor Beginn und nach Ende der kognitiven Intervention mit den insgesamt 41 Teilnehmern durchgeführt wurden und als Outcomevariablen dienten, wurden einerseits der Effekt des kognitiven Trainings allgemein analysiert, andererseits ein Vergleich zwischen den Subgruppen frühe und späte aLKS sowie zwischen aLKS single und aLKS plus gezogen. Als neuropsychologische Outcomevariablen wurden der Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive (ADAS-Cog), der California Verbal Learning Test (CVLT) und der Gesichter Namen Lerntest (GNL) ausgewählt.

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Von den insgesamt 41 Teilnehmern fielen 21 in die Subgruppe frühe aLKS und 20 in die Subgruppe späte aLKS. Bezüglich der zweiten Klassifikation fielen 13 Teilnehmer in die aLKS single, 28 in die Gruppe aLKS plus. Die 41 in dieser Studie eingeschlossenen Teilnehmer zeigten nach Intervention im Vergleich zum Zeitpunkt Baseline eine im Durchschnitt konstant gebliebene Leistung im ADAS-Cog (globale kognitive Leistung), eine tendenziell verbesserte Leistung im CVLT (verbales Gedächtnis) und eine signifikant verschlechterte Leistung im GNL (nonverbales Gedächtnis). Die Ergebnisse zeigen weiterhin, dass sich die Teilnehmer im ADAS-Cog und im CVLT tendenziell verbesserten, im GNL jedoch signifikant

verschlechterten. Eine signifikante Verbesserung gab es also in keinem der genannten Zielvariablen.

Bei der Untersuchung auf potenzielle Zusammenhänge zwischen den aLKS-Schweregraden bzw. Subtypen der aLKS und dem Trainingseffekt konnten zwar insgesamt keine signifikanten Ergebnisse, jedoch tendenzielle Assoziationen dargestellt werden. Beim CVLT profitierten die Teilnehmer mit dem höheren Schweregrad (in diesem Fall aLKS plus, späte aLKS) tendenziell stärker von der Intervention als die Teilnehmer mit dem niedrigeren Schweregrad („aLKS single, frühe aLKS).

Bezüglich der Zielvariablen ADAS-Cog und GNL konnten hingegen keine Unterschiede festgestellt werden. Sowohl beim ADAS-Cog als auch beim GNL gab es keinen Hinweis darauf, dass der Schweregrad Einfluss auf den Trainingseffekt hat. Diese Ergebnisse konnten durch die stratifizierte Analyse, in der die Trainingseffekte der einzelnen Schweregrade unabhängig voneinander untersucht wurden, bekräftigt werden und blieben außerdem nach Korrektur der Changescores auf das Ausgangsniveau in ihrer Aussagekraft bestehen.

4.2. Unterteilung in die verschiedenen aLKS-Schweregrade

Die Unterteilung in die aLKS-Schweregrade in dieser Arbeit basierte auf einem rein neuropsychologischen Ansatz und orientierte sich an den erreichten Punktwerten in den amnestischen Subtests der CERAD-Testbatterie in Bezug auf die Alters- und Bildungskohorte. Es wurden also für die Klassifikation keine praktischen Faktoren wie beispielsweise die Beeinträchtigung in Alltagsfertigkeiten berücksichtigt. Die Verteilung zwischen den Patienten, bei denen nur das Gedächtnis betroffen ist (aLKS single, 13) und den Patienten mit mehreren betroffenen kognitiven Domänen (aLKS plus, 28) stellt sich in der vorliegenden Arbeit als unausgeglichen dar. In einigen anderen Studien war die aLKS plus ebenfalls die häufigere Fraktion im Vergleich zur aLKS single (Lopez, Jagust et al. 2003, Manly, Bell-McGinty et al. 2005, Rasquin, Lodder et al. 2005, Alexopoulos, Grimmer et al. 2006, Forlenza, Diniz et al. 2009, Mitchell, Arnold et al. 2009, Rapp, Legault et al. 2010, Goldman, Weis et al. 2012). Einige Studien hatten diesbezüglich eine umgekehrte Verteilung: Bei diesen war aLKS single der häufigere Schweregrad (Palmer, Backman et al. 2008, Teng, Becker et al. 2010, Roberts, Geda et al. 2012). Insgesamt besteht jedoch eher der Verdacht, dass Patienten mit einer leichten kognitiven Störung häufig unter Beeinträchtigungen in mehreren kognitiven Domänen leiden. Darauf deutet auch die Tatsache in vorliegender Arbeit hin, dass sich die Eigenschaft aLKS plus relativ gleichmäßig auf die Patienten mit früher aLKS (15) und später aLKS (13) verteilt. Eine

zu vermutende Annahme, dass Patienten mit früher aLKS eher nur in der mnestischen Domäne und Patienten mit später aLKS von vorneherein in mehreren kognitiven Domänen gestört sind, lässt sich anhand dieser Studie nicht treffen.

Die Klassifikation in frühe aLKS und späte aLKS an sich stellt sich im Vergleich zu der Kategorisierung in aLKS single und aLKS plus als schwieriger dar. Wie bereits erwähnt, bietet die Literatur aktuell keine begründeten Empfehlungen für einen Cut-Off-Wert der neuropsychologischen Testergebnisse zwischen früher und später. Die aktuell noch laufende amerikanische Studie ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) untersucht die Zusammenhänge von klinischen, kognitiven, bildgebenden, genetischen und laborchemischen Charakteristika bei Patienten, die sich in einem Vorstadium der Alzheimer-Demenz befinden (Mueller, Weiner et al. 2005). Genau wie in vorliegender Studie wurde ein frühes Stadium von einem späten Stadium der aLKS unterschieden. Es wurde für die frühe aLKS ein Leistungsbereich zwischen -0,5 und -1,5 Standardabweichungen unterhalb der Bildungsnorm in entsprechenden Testverfahren ausgewählt, für die späte aLKS ein Bereich kleiner als -1,5 SD (http://www.adni-info.org/Scientists/doc/ADNI_GO_Grant_Application.pdf). Doi et al. wählten für ihre Studie dieselben Kriterien. Es wurden in deren Studie Charakteristika der kognitiven Funktion bei Patienten mit früher und später aLKS anhand ausgewählter neuropsychologischer Tests evaluiert. Hier ergaben sich Unterschiede zwischen früher und später aLKS in den Bereichen „logisches Gedächtnis“ und „semantischer Wortflüssigkeit“ (Doi, Shimada et al. 2013). Ye et al. untersuchten den Effekt der Bildung auf die Progressionsrate zur Demenz und verglichen dabei frühe aLKS mit später aLKS. Sie klassifizierten in der Studie Patienten mit Leistungen zwischen -1,5 und -1,0 Standardabweichungen der Alters-, Bildungs- und Geschlechtssnorm in den Gedächtnistests ihrer neuropsychologischen Testbatterie als „frühe aLKS“ (early stage aMCI) und wiederum alle Patienten mit einem Wert kleiner als -1,5 als „späte aLKS“ (late stage aMCI). Diese Cutoff-Werte führten bei einer Studienpopulation von 249 zu einer unausgeglichene Verteilung: 26,9% fielen in die Gruppe „frühe aLKS“ und 73,1% in die Gruppe „späte aLKS“ (Ye, Seo et al. 2012).

In vorliegender Studie wurden Patienten, die in der CERAD-Testbatterie besser abschnitten als -1,5 Standardabweichungen bezogen auf die Alters- und Bildungsnorm gar nicht erst in die Studie eingeschlossen. Ein Wert von -1,5 Standardabweichungen wird in der Forschung am häufigsten für die Definition einer aLKS verwendet (Artero, Petersen et al. 2006). Wie in Kapitel 2.2.2. beschrieben, wurde die Spannweite der Ergebnisse der Studienpopulation als Orientierung verwendet, um eine Grenze zwischen früher und später aLKS zu setzen. Dieses

Vorgehen führte zu der besagten ausgeglichenen Verteilung zwischen diesen Schweregraden und ist deswegen für Studienzwecke durchaus sinnvoll.

Für die Forschung ergibt sich diesbezüglich die Frage, ob eine strikte Klassifikation überhaupt sinnvoll ist: Man könnte beispielsweise versuchen, Klassifikationen zu definieren, die sich möglichst deutlich voneinander unterscheiden. Einerseits berichten Buschert et al., dass inhomogenere Gruppenkonstellationen dazu führen könnten, dass sich Teilnehmer über- oder unterfordert fühlen und dadurch die Trainingseinheiten schwieriger durchführbar sind (Buschert, Friese et al. 2011). Andererseits besteht Einigkeit darüber, dass der Übergang vom normalen Altern über die leichte kognitive Störung bis hin zur Demenz zumeist fließend Prozess ist (Morris, Storandt et al. 2001). Es existieren noch keine ausreichenden Studien darüber, ob eine neuropsychologische Einteilung in frühe bzw. späte aLKS auch therapeutische Relevanz besitzt.

4.3. Diskussion der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation

In dieser Studie wurden der ADAS-Cog-Gesamtwert für die allgemeine kognitive Leistung, der CVLT-Summenpunktwert für die verbale Gedächtnisleistung sowie der GNL-Summenpunktwert für die nonverbale Gedächtnisleistung als Zielvariablen ausgewählt. Insgesamt war bezüglich keiner dieser Zielvariablen eine signifikante Verbesserung zu beobachten. Auffällig war, dass sich die Teilnehmer insgesamt signifikant im GNL verschlechtert haben, während im ADAS-Cog eine leichte Verschlechterung und im CVLT eine tendenzielle Verbesserung zu vermerken war.

Eine mögliche Erklärung wäre, dass die kognitiven Trainingsinhalte in unserer Studie insgesamt eher einen Ansatz besaßen, der sich primär auf das verbale Gedächtnis fokussierte, auch wenn andere kognitive Domänen ebenfalls behandelt wurden. Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass diese Inhalte nicht suffizient waren, um positive Effekte auf eine komplexere Aufgabe wie das Wiedererkennen von Gesichtern und das Zuordnen von deren Namen hervorzurufen. Es wird beschrieben, dass diese Aufgaben verglichen mit dem Abrufen beispielsweise rein verbaler Inhalte einen höheren Schwierigkeitsgrad besitzen. Dieser erhöhte Schwierigkeitsgrad rührt von der höheren Komplexität, der relativen Ähnlichkeit untereinander und der zusätzlich geforderten Assoziation mit Eigennamen (Werheid and Clare 2007). Bruce et al. beschreiben das Erkennen von Gesichtern als einen sequenziellen Prozess (strukturierte Darstellung des Gesichtes, Vergleich mit bereits abgespeicherten Gesichtern), bei dem das Zuordnen von Namen an letzter Stelle steht (Bruce and Young 1986). Semenza et al. sehen die Schwierigkeit beim Zuordnen von Namen hingegen darin, dass der Zusammenhang mit dem

zugehörigen Subjekt häufig willkürlich und einzigartig ist (Semenza et al. 1998). Wie in Kapitel 2.3. beschrieben, wurde bei der Konzeption und Zusammenstellung der dieser Arbeit zu Grunde liegenden kognitiven Intervention darauf geachtet, dass thematisch ein möglichst breites Spektrum abgedeckt wurde, auch wenn dem verbalen Gedächtnis wie bereits erwähnt ein vergleichsweise höherer Stellenwert zugeschrieben wurde. Es ist zu vermuten, dass die Übungen im Rahmen der Intervention nicht speziell genug waren, um positive Effekte auf das nonverbale Gedächtnis zu bewirken. Gezieltere Methoden wären diesbezüglich erfolgsversprechender. Es existieren zu diesem Thema Pilotstudien, in denen von positiven Effekten auf das Gesichter-Namen-Gedächtnis durch Trainieren des expliziten Gedächtnisses berichtet wird (Hampstead, Sathian et al. 2008). Insgesamt könnte der vergleichsweise anspruchsvolle Schwierigkeitsgrad des GNL der Grund dafür sein, dass sich hier die gesamte Studienpopulation trotz kognitiver Intervention verschlechtert hat, und zwar unabhängig vom Schweregrad der aLKS.

4.4. Assoziationen der Einflussgrößen mit den Outcomevariablen

Wie bereits erwähnt führte die kognitive Intervention zu keinen signifikanten Verbesserungen in den verwendeten Zielvariablen. Dennoch ließ sich der Hinweis eines tendenziellen Trainingseffekts auf das Ergebnis im California Verbal Learning Test bei Patienten mit einer aLKS höheren Schweregrades im Vergleich zu Patienten mit einer niedriggradigen aLKS beobachten. Diesbezüglich sind zwei Aspekte zu berücksichtigen. Zum einen ist die Tatsache von Bedeutung, dass im CVLT Wortlisten verwendet werden, bei denen die Wörter semantisch kategorisierbar sind. Dies stellt ein Unterschied zu anderen neuropsychologischen Testverfahren dar, bei denen das Auswendiglernen von Wortlisten im Vordergrund steht (Fox, Olin et al. 1998). Schon Bousfield et al. berichteten, dass gesunde Probanden sich automatisch eine semantische Struktur in einem Lernprozess zunutze machen, wenn eine solche existiert (Bousfield and Bousfield 1966). Diese kognitive Lernstrategie, die auch als „semantic clustering“ bezeichnet wird (also das „Häufen“ von Wörtern nach ihrer Bedeutung) spiegelt eine begriffliche Organisation wieder und bewirkt positive Effekte auf das Enkodieren und Abrufen von Wörtern (Delis, Freeland et al. 1988, Shear, Wells et al. 2000, Ribeiro, Guerreiro et al. 2007). Es wird berichtet, dass Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung im Vergleich zu gesunden Personen solche kognitiven Strategien nur in unzureichendem Maße zur Anwendung bringen können (Perri, Carlesimo et al. 2005, Ribeiro, Guerreiro et al. 2007). Kognitive Trainingsprogramme wie beispielsweise das von Buschert entwickelte, versuchen wiederum gezielt, solche Strategien vorzustellen und einzuüben. Es ist denkbar, dass Patienten

mit dem höheren Schweregrad der aLKS (entweder späteres Stadium oder Beeinträchtigung mehrerer kognitiver Domänen) besser vom kognitiven Training profitierten, weil sie im Vorfeld des kognitiven Trainings in einem geringeren Maße die beschriebenen kognitiven Strategien abrufen konnten und diese in höherem Maße aktivierbar waren als bei Patienten mit einem niedrigeren Schweregrad (frühes Stadium oder nur eine kognitive Domäne betroffen).

Buschert et al. beschäftigten sich diesbezüglich in Ihrer Studie mit dem hypothetischen Konstrukt der kognitiven Reserve (Buschert, Frieze et al. 2011). Stern et al. verstehen darunter nämlich auch eine prämorbidie Fähigkeit, kognitive Strategien (also auch das Kategorisieren von Begriffen beim Enkodieren) zu verwenden und somit eventuell eigentlich vorhandene kognitive Defizite zu kompensieren (Stern 2002, Stern 2009). Somit können Symptome gemildert oder umgangen werden, die in Folge von neurodegenerativen Prozessen oder anderen Schädigungen wie z.B. Schlaganfällen auftreten. Die Überlegung dabei ist, dass diese Patienten aufgrund ihrer angewandten Kompensationsmechanismen weniger vom kognitiven Training profitieren als Patienten mit niedriger kognitiver Reserve. In vorliegender Arbeit konnte kein direkter Zusammenhang zwischen den aLKS-Schweregraden und der Verteilung auf die verschiedenen Kategorien der kognitiven Reserve (gemessen anhand der erreichten Punktzahlen im MWT-B und der Anzahl der Schuljahre) festgestellt werden.

Nach aktuellem Stand gab es bisher noch keine andere Studie, die sich mit der Fragestellung des Schweregrades von leichter kognitiver Störung als möglicher Prädiktor für den Effekt einer kognitiven Intervention beschäftigt. Prädiktoren für einen Trainingserfolg kommen generell in den bisherigen Studien nur am Rande zur Sprache. Olchik et al. testeten die Effektivität eines Gedächtnistrainings bei aLKS Patienten im Vergleich zu kognitiv gesunden Alten. Insgesamt führte die Intervention hier zu moderaten, aber sichtbaren Effekten bei aLKS-Patienten. Hier wird als Einflussfaktor für den Trainingserfolg unter anderem auch die Trainingsintensität in Betracht gezogen (Olchik, Farina et al. 2013). Im Vergleich von mehreren Studien mit jeweils unterschiedlicher Sitzungshäufigkeit und Sitzungsdauer (Rapp, Brenes et al. 2002, Belleville, Gilbert et al. 2006, Calero and Navarro 2007) wurde als Schlussfolgerung vermutet, dass länger dauernde und intensivere Interventionen zu besseren Trainingsresultaten führen. In einer anderen Studie wird sozialer Support als positiver Faktor für einen Trainingserfolg gewertet. Allerdings wurden in dieser Studie nicht explizit Patienten mit aLKS, sondern generell ältere Erwachsene untersucht (Fairchild and Scogin 2010). In den Arbeiten, die sich mit Trainingserfolgen bei aLKS-Patienten beschäftigten lässt sich hinsichtlich des Schweregrades der kognitiven Störung zu Beginn der Intervention meist nur so viel sagen, dass die eingeschlossenen Teilnehmer wie in vorliegender Arbeit in den ausgewählten

neuropsychologischen Tests um mindestens 1,5 Standardabweichungen schlechter abschnitten als ihre Alters- und Bildungsnorm.

Belleville et al. beispielsweise berichten von einem positiven Trainingseffekt bei aLKS-Patienten im Vergleich zu Personen ohne Intervention in Bezug auf ähnliche Outcomevariablen (Gesichter-Namen-Zuordnung, verzögerte Wort-Erinnerung, beide mit signifikanten Interventionseffekten). Alle teilnehmenden aLKS-Patienten wiesen Leistungen von $-1,5$ Standardabweichungen unterhalb der Norm vor (BEM story recall test). Eine Unterteilung in Schweregrade innerhalb der Teilnehmergruppe lag nicht vor. Es gibt also keine genauen Angaben darüber, wie groß die kognitive Beeinträchtigung zum Baselinezeitpunkt tatsächlich war. Jedoch wird kurz angesprochen, dass die globale kognitive Funktion der Teilnehmer zum Zeitpunkt vor der Intervention keinen Zusammenhang mit dem Trainingserfolg bietet (Belleville, Gilbert et al. 2006). Auch Unterschiede zwischen Teilnehmern mit aLKS single und aLKS plus bezüglich des Trainingserfolgs wurden nicht festgestellt.

Li et al. führten eine Metaanalyse über 17 Studien bezüglich kognitiver Intervention und ihren Effekten bei aLKS-Patienten durch. Generell kam man zu dem Schluss, dass diese von einem kognitiven Trainingsprogramm profitierten. Jedoch wurde verdeutlicht, dass der Trainingserfolg von vielen verschiedenen Faktoren abhängen kann (Li, Li et al. 2011). Unter anderem wird auch hier vermutet, dass das kognitive Niveau vor der Intervention Einfluss auf dessen Erfolg hat (Yesavage, Sheikh et al. 1988). In welchem Ausmaß dies der Fall ist, bleibt allerdings weiter unklar, weil in den untersuchten Studien bis auf einige Ausnahmen (Belleville, Gilbert et al. 2006, Londos, Boschian et al. 2008, Troyer, Murphy et al. 2008, Kinsella, Mullaly et al. 2009) keine genaue Unterteilung in Subtypen oder Schweregrade der LKS erfolgte und diese auch nicht hinsichtlich eines möglichen Prädiktors des Trainingseffektes betrachtet wurden. Auch Reijnders et al. erstellten eine Übersicht über Effekte von kognitiven Interventionsprogrammen bei älteren Patienten. Bei den 21 randomisiert kontrollierten Studien wurde ebenfalls zu einem großem Teil ein positiver Effekt beobachtet. Die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien stellte sich jedoch aufgrund der ausgeprägten Heterogenität bezüglich Teilnehmerzahl, Outcomevariablen und Trainingsmethoden als schwierig heraus. Eine Vergleichbarkeit mit vorliegender Arbeit ist ohnehin kaum möglich, da die bei Reijnders eingeschlossenen Studien nicht explizit LKS-Patienten als Teilnehmer untersuchten, sondern ältere Erwachsene. Insgesamt bleibt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen bereits vorliegender Studien also begrenzt.

4.5. Limitationen

Die vergleichsweise kleine Fallzahl von 41 Teilnehmern reduziert die statistische Aussagekraft dieser Studie. Weiterhin spiegelt die ungleiche Verteilung zwischen aLKS single und aLKS in vorliegender Arbeit zwar weitgehend die Ergebnisse der Literatur wieder, kann jedoch gleichzeitig ebenfalls die statistische Aussagekraft einschränken. Die Inhalte der von Buschert et al. entwickelten kognitiven Intervention sind zwar standardisiert, die Gruppenleiter, welche die Intervention leiteten, wechselten jedoch teilweise.

Der ADAS-Cog stellt eine allgemein anerkannte Methode für die Evaluierung von kognitiver Beeinträchtigung vor allem bei Patienten mit Alzheimer-Demenz aber auch bei Patienten mit aLKS dar (Farlow, He et al. 2004, Cano, Posner et al. 2010). Eine differenzierte Aussage über die kognitive Beeinträchtigung lässt dieser Test jedoch nicht zu, da der erreichte Gesamtwert aus den Fehlerpunkten in den verschiedenen Komponenten des ADAS-Cog zusammengerechnet wird (Wouters, van Gool et al. 2010). Deswegen lässt sich nicht sagen, ob sich ein Teilnehmer, der sich im Gesamtwert verbessert hat, in allen Domänen bessere Resultate erzielt hat oder vielleicht in einem Subtest drastisch schlechter abgeschnitten hat, während er sich in einem anderen stark verbessert hat. Beim Gesichter-Namen-Lerntest kann eine unter Umständen diskret eingeschränkte Sensitivität angemerkt werden, wenn er als Parameter für eine rein visuell assoziierte Gedächtnisleistung fungieren soll; es ist teilweise nicht klar zu differenzieren, ob ein Proband sich nicht mehr an ein Gesicht erinnern kann oder ob er „nur“ den zugehörigen Namen vergessen hat. Für beide Fälle vergibt der GNL null Punkte (Klippel, 2011). Der Test beinhaltet somit auch eine Komponente der verbalen Gedächtnisleistung.

4.6. Schlussfolgerung

Die Aussage über potenzielle Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad einer amnestischen leichten kognitiven Störung und dem Effekt eines kognitiven Trainings hängt unter anderem von den ausgewählten Zielvariablen ab. Lediglich beim California Verbal Learning Test als Parameter für die kognitive Fähigkeit, Wortlisten zu enkodieren und abzurufen, traten tendenzielle Unterschiede zwischen niedrigem und höherem Schweregrad auf. Diese Information ist insofern wertvoll, da nun folgendes zumindest vermutet werden kann: Patienten mit höhergradiger aLKS sind insbesondere für solche kognitiven Interventionen empfänglich, die das Erlernen, Einüben und Anwenden von kognitiven Strategien beinhalten. Diese Resultate sollen jedoch nicht bedeuten, dass eine kognitive Intervention bei später aLKS sinnvoller ist als bei Patienten mit leichtgradiger aLKS. Aktuelle Studien berichten eher über positive Effekte bei früh einsetzender kognitiver Intervention (Kinsella, Mullaly et al. 2009, Buschert, Giegling et al. 2012). Für Patienten, die aufgrund ihrer weiter fortgeschrittenen kognitiven Beeinträchtigung nicht mehr in der Lage sind, auf eigene Ressourcen zurückzugreifen, können diese Inhalte des kognitiven Trainings eine Bereicherung für den Alltag darstellen, vor allem beispielsweise beim Einkaufen (Wortlisten) oder beim Abspeichern und Abrufen von Adressen. Allerdings kann anhand der Studienergebnisse nicht auf einen Transfer in den Alltag geschlossen werden.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse zum GNL besteht die Vermutung, dass für komplexere Leistungen wie das Erinnern und Zuordnen von Gesichtern, unabhängig vom Schweregrad der aLKS, speziellere Trainingsmethoden erforderlich sind. Das Vergessen von Gesichtern bzw. den zugehörigen Namen stellt für die betroffenen Patienten häufig eine große Belastung dar, weil eine gewisse Angst davor besteht, sich vor anderen Leuten bloß zu blamieren. Sollte diese Funktion trainierbar sein, müsste dann noch der Nachweis eines Transfers in den Alltag erbracht werden, um einen therapeutischen Nutzen nachzuweisen.

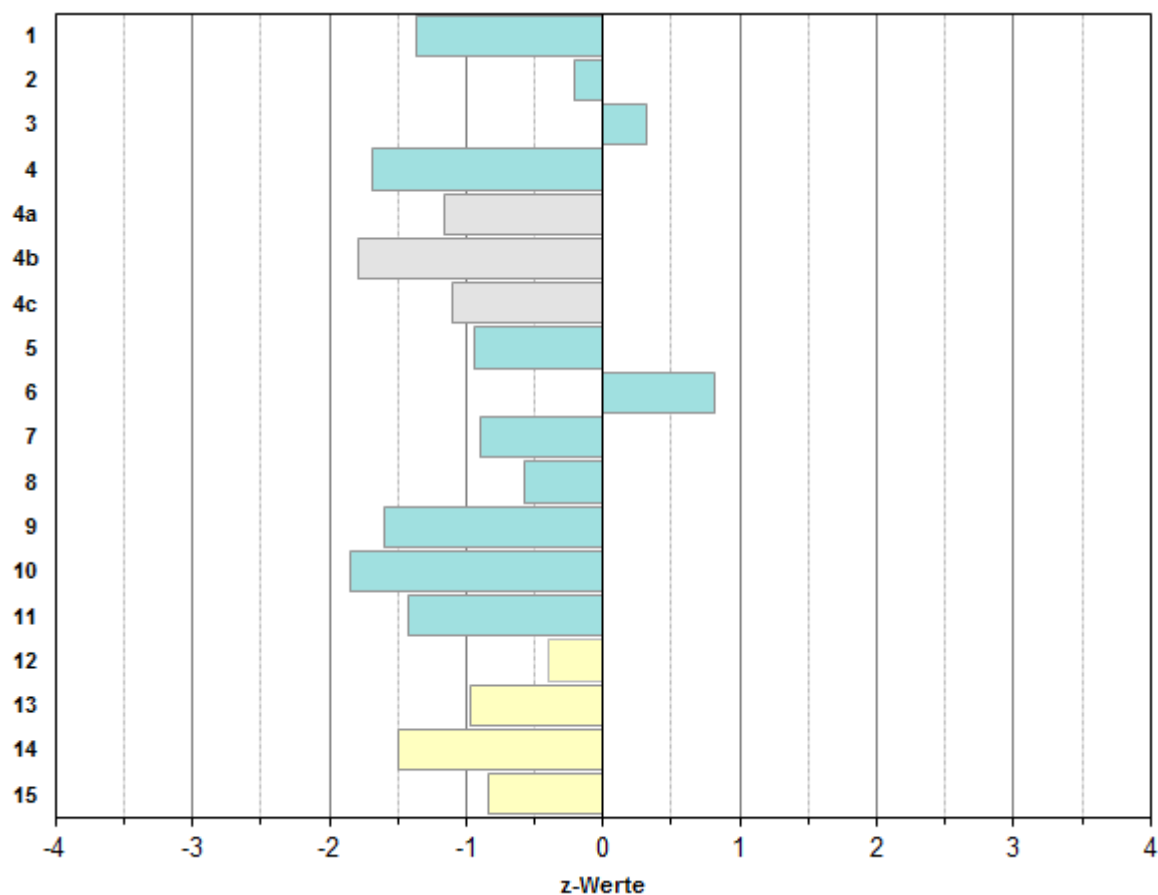
Da in vorliegender Arbeit Zielvariablen auf rein neuropsychologischer Basis verwendet wurden, wäre es in künftigen Studien weiterhin interessant, die Fragestellung um Zielvariablen aus anderen Bereichen zu erweitern. So kann beispielsweise eruiert werden, ob das kognitive Training auch Unterschiede bezüglich des subjektiven Empfindens oder den alltagspraktischen Fertigkeiten zwischen den Teilnehmern der aLKS-Schweregrade bewirkt.

Wie schon in der Einleitung erläutert, werden kognitive Interventionen von aLKS und leichter Demenz als nicht pharmakologischer Therapieansatz immer mehr nachgefragt. Allerdings

erscheinen uns die Effekte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse eher fraglich. Schlussendlich profitierten die Teilnehmer weder in Hinblick auf das verbale noch auf das nonverbale Gedächtnis signifikant von der kognitiven Intervention. Es waren lediglich tendenzielle Erfolge und Assoziationen zu beobachten. Die im ersten Kapitel aufgestellten Hypothesen können nicht bestätigt werden. Die Teilnehmer aus den verschiedenen Schweregraden der aLKS unterscheiden sich in ihren neuropsychologischen Testergebnissen nicht signifikant voneinander; der Schweregrad einer amnestischen leichten kognitiven Störung lässt sich somit aktuell nicht als Prädiktor für den Effekt einer kognitiven Intervention heranziehen. Insgesamt wird es eine Herausforderung bleiben, eine ideale Klassifikation in frühe oder späte Stadien der aLKS zu finden; ohnehin ist der Übergang vom normalen Altern über die leichte kognitive Störung bis hin zur Demenz zumeist ein fließender Prozess (Morris, Storandt et al. 2001). Aus diesem Grunde ergibt sich die Frage, inwiefern eine strikte Klassifikation überhaupt sinnvoll ist. Noch existieren zu wenige Studien mit der Fragestellung, ob der Erfolg einer kognitiven Intervention vom initialen Schweregrad der aLKS abhängt. Es kann daher noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob das frühe Erkennen des Schweregrades einer aLKS auch eine therapeutische Relevanz hat und beispielsweise unterschiedliche Stadien der aLKS auch unterschiedliche Therapieansätze nach sich ziehen.

Anhang

Abbildung 7: Beispiel für ein CERAD - Test- Profil einer frühen aLKS



Variablen	Wert	Max.	z-Wert
1 Semantische Flüssigkeit (Tiere)	13	-	-1,4
2 Boston Naming Test	14	15	-0,2
3 Mini-Mental Status	29	30	0,3
4 Wortliste Lernen Total	13	30	-1,7
4a Wortliste Lernen Durchgang 1	3	10	-1,2
4b Wortliste Lernen Durchgang 2	4	10	-1,8
4c Wortliste Lernen Durchgang 3	6	10	-1,1
5 Wortliste Abrufen	4	10	-0,9
6 Wortliste - Intrusionen	0	-	0,8
7 Savings Wortliste (%)	67%	-	-0,9
8 Diskriminabilität (%)	95%	100%	-0,6
9 Figuren Abzeichnen	9	11	-1,6
10 Figuren Abrufen	5	11	-1,9
11 Savings Figuren (%)	56%	-	-1,4
12 Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)	9	-	-0,4
13 Trail Making Test, Part A	65	180	-1,0
14 Trail Making Test, Part B	218	300	-1,5
15 Trail Making Test, B/A	3,4	-	-0,8

Bemerkungen:

Die z-Werte sind bezüglich Alter, Geschlecht und Ausbildung korrigiert (Normpopulation CERAD: N = 1'100;

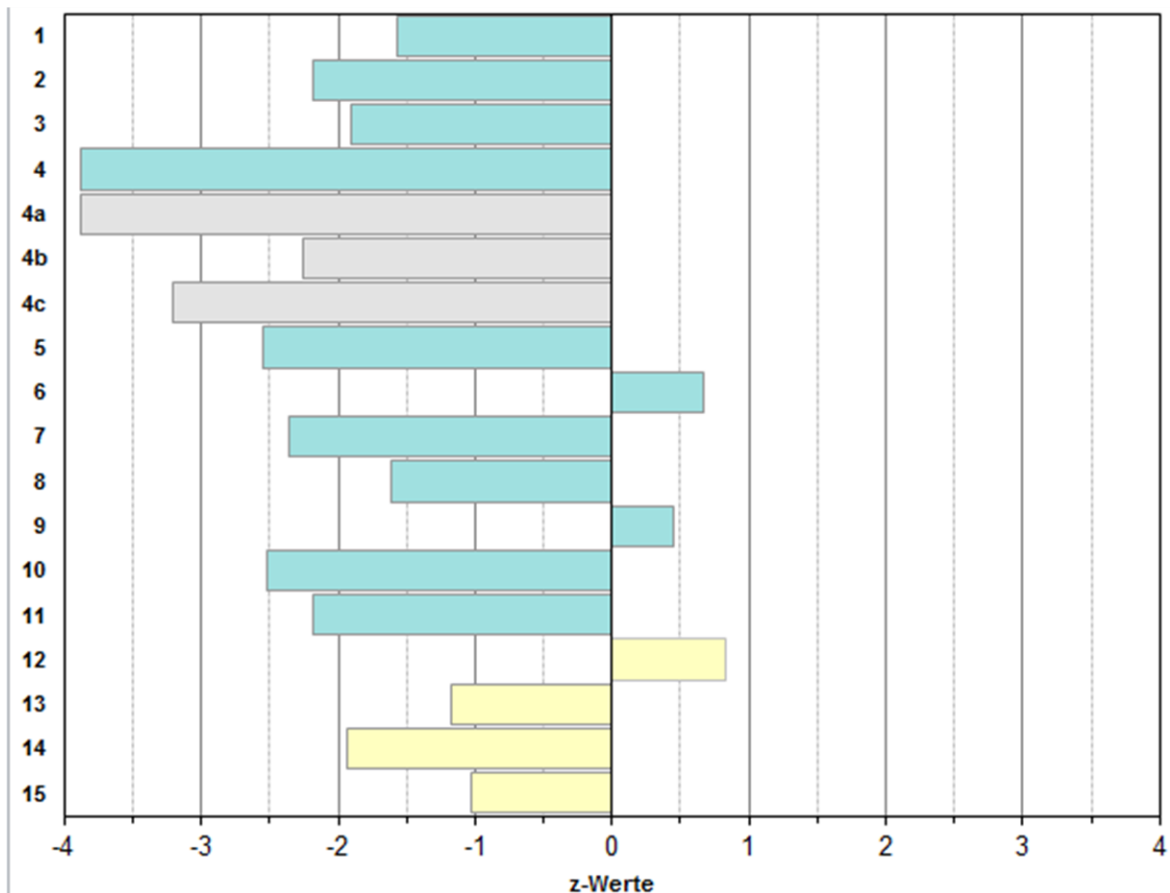
Normpopulation Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test A + B: N = 604). Sie geben an, wieviele Standardabweichungen der Skalenwert über oder unter dem erwarteten Wert liegt.

Ein Stern (*) bedeutet, dass der z-Wert aufgrund fehlender oder ungültiger Werte nicht berechnet werden konnte.

Spannweiten: Alter CERAD: 49 - 92 Jahre; Alter Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test: 50 - 88 Jahre;

Ausbildung (alle Tests): 7 - 20 Jahre.

Abbildung 8: Beispiel für ein CERAD – Test-Profil einer späten aLKS



Variablen	Wert	Max.	z-Wert
1 Semantische Flüssigkeit (Tiere)	15	-	-1,6
2 Boston Naming Test	12	15	-2,2
3 Mini-Mental Status	27	30	-1,9
4 Wortliste Lernen Total	8	30	-3,9
4a Wortliste Lernen Durchgang 1	0	10	-3,9
4b Wortliste Lernen Durchgang 2	4	10	-2,3
4c Wortliste Lernen Durchgang 3	4	10	-3,2
5 Wortliste Abrufen	2	10	-2,5
6 Wortliste - Intrusionen	0	-	0,7
7 Savings Wortliste (%)	50%	-	-2,4
8 Diskriminabilität (%)	90%	100%	-1,6
9 Figuren Abzeichnen	11	11	0,5
10 Figuren Abrufen	5	11	-2,5
11 Savings Figuren (%)	45%	-	-2,2
12 Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)	18	-	0,8
13 Trail Making Test, Part A	61	180	-1,2
14 Trail Making Test, Part B	177	300	-1,9
15 Trail Making Test, B/A	2,9	-	-1,0

Bemerkungen:

Die z-Werte sind bezüglich Alter, Geschlecht und Ausbildung korrigiert (Normpopulation CERAD: N = 1'100;

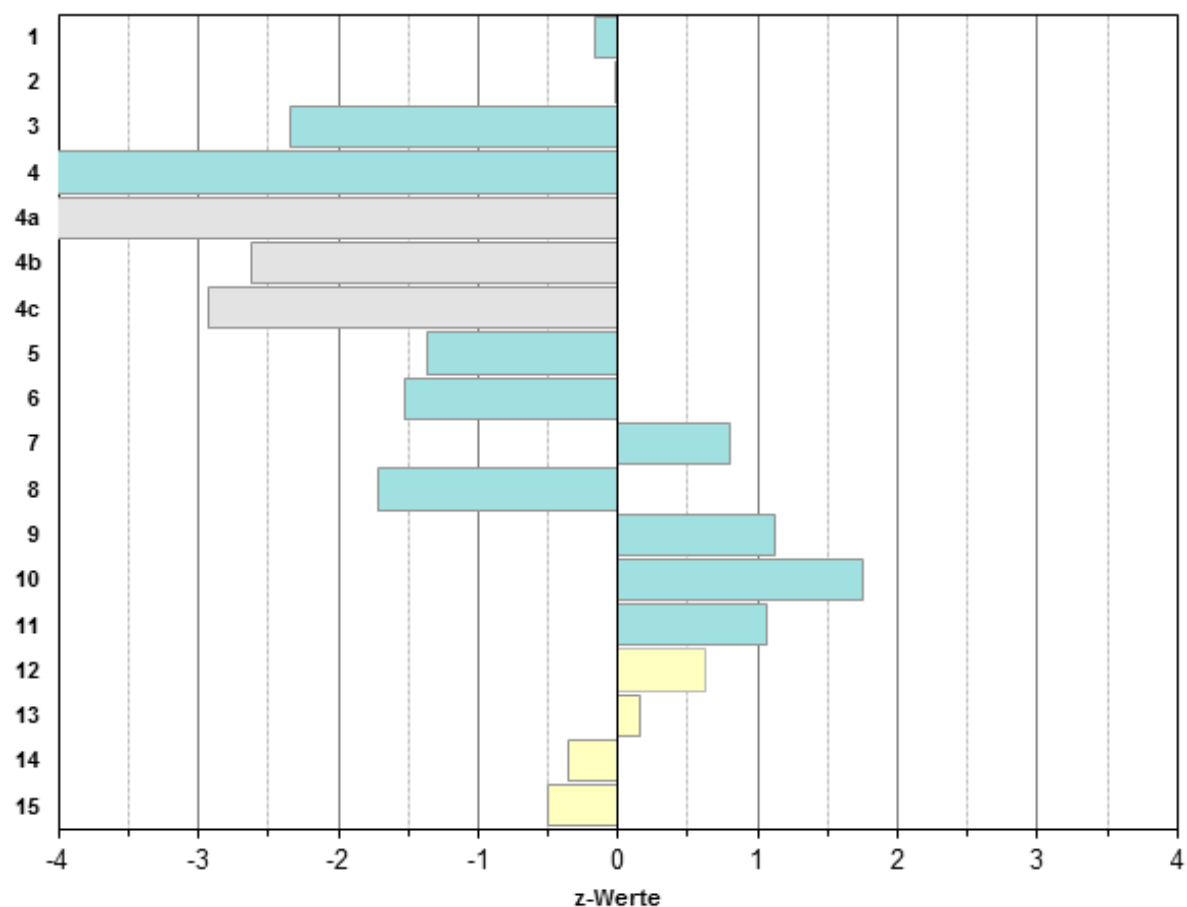
Normpopulation Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test A + B: N = 604). Sie geben an, wieviele Standardabweichungen der Skalenwert über oder unter dem erwarteten Wert liegt.

Ein Stern (*) bedeutet, dass der z-Wert aufgrund fehlender oder ungültiger Werte nicht berechnet werden konnte.

Spannweiten: Alter CERAD: 49 - 92 Jahre; Alter Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test: 50 - 88 Jahre;

Ausbildung (alle Tests): 7 - 20 Jahre.

Abbildung 9: Beispiel für ein CERAD – Test-Profil einer aLKS single



1 Semantische Flüssigkeit (Tiere)	21	-	-0,2
2 Boston Naming Test	14	15	0,0
3 Mini-Mental Status	26	30	-2,3
4 Wortliste Lernen Total	9	30	-4,0
4a Wortliste Lernen Durchgang 1	0	10	-4,2
4b Wortliste Lernen Durchgang 2	4	10	-2,6
4c Wortliste Lernen Durchgang 3	5	10	-2,9
5 Wortliste Abrufen	5	10	-1,4
6 Wortliste - Intrusionen	2	-	-1,5
7 Savings Wortliste (%)	100%	-	0,8
8 Diskriminabilität (%)	90%	100%	-1,7
9 Figuren Abzeichnen	11	11	1,1
10 Figuren Abrufen	11	11	1,8
11 Savings Figuren (%)	100%	-	1,1
12 Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)	15	-	0,6
13 Trail Making Test, Part A	44	180	0,2
14 Trail Making Test, Part B	122	300	-0,4
15 Trail Making Test, B/A	2,8	-	-0,5

Bemerkungen:

Die z-Werte sind bezüglich Alter, Geschlecht und Ausbildung korrigiert (Normpopulation CERAD: N = 1'100;

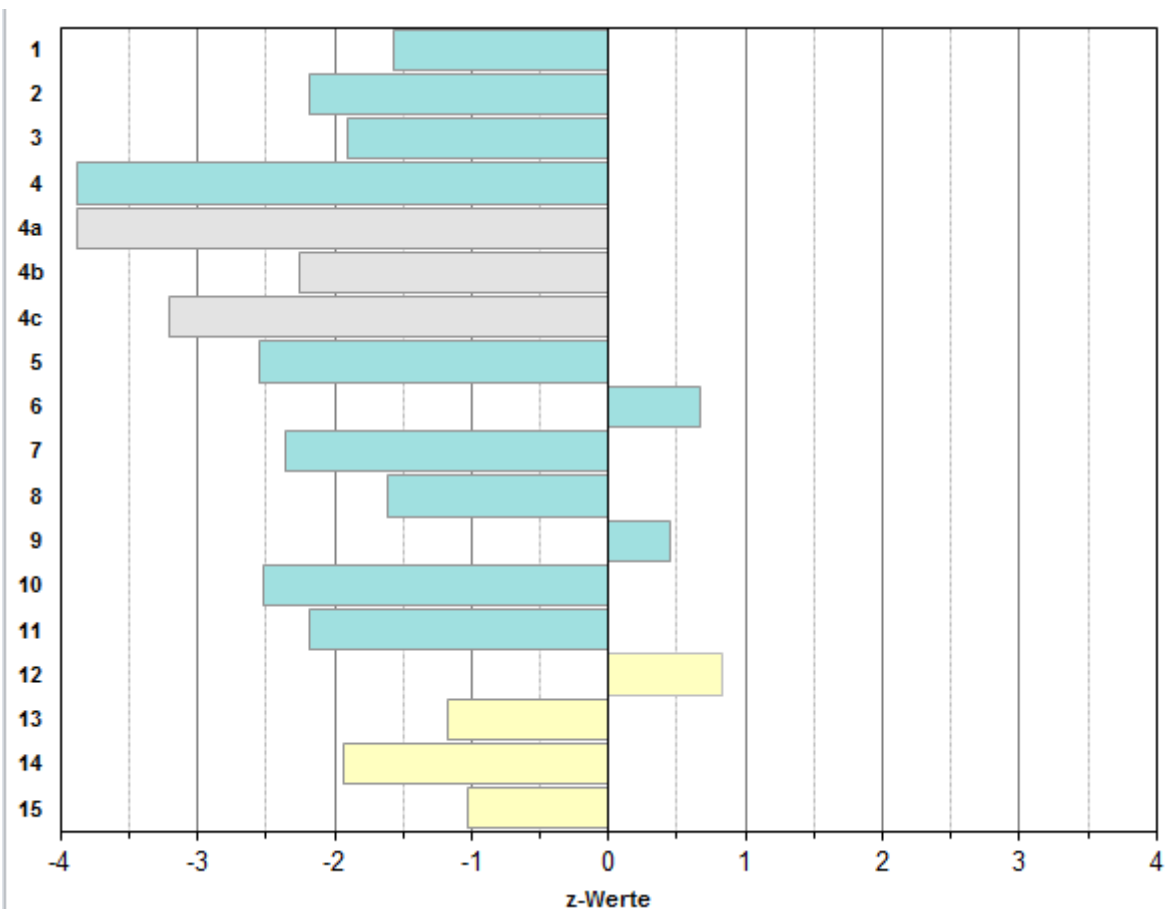
Normpopulation Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test A + B: N = 604). Sie geben an, wieviele Standardabweichungen der Skalenwert über oder unter dem erwarteten Wert liegt.

Ein Stern (*) bedeutet, dass der z-Wert aufgrund fehlender oder ungültiger Werte nicht berechnet werden konnte.

Spannweiten: Alter CERAD: 49 - 92 Jahre; Alter Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test: 50 - 88 Jahre;

Ausbildung (alle Tests): 7 - 20 Jahre.

Abbildung 10: Beispiel für ein CERAD – Test-Profil einer aLKS plus



Variablen	Wert	Max.	z-Wert
1 Semantische Flüssigkeit (Tiere)	15	-	-1,6
2 Boston Naming Test	12	15	-2,2
3 Mini-Mental Status	27	30	-1,9
4 Wortliste Lernen Total	8	30	-3,9
4a Wortliste Lernen Durchgang 1	0	10	-3,9
4b Wortliste Lernen Durchgang 2	4	10	-2,3
4c Wortliste Lernen Durchgang 3	4	10	-3,2
5 Wortliste Abrufen	2	10	-2,5
6 Wortliste - Intrusionen	0	-	0,7
7 Savings Wortliste (%)	50%	-	-2,4
8 Diskriminabilität (%)	90%	100%	-1,6
9 Figuren Abzeichnen	11	11	0,5
10 Figuren Abrufen	5	11	-2,5
11 Savings Figuren (%)	45%	-	-2,2
12 Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)	18	-	0,8
13 Trail Making Test, Part A	61	180	-1,2
14 Trail Making Test, Part B	177	300	-1,9
15 Trail Making Test, B/A	2,9	-	-1,0

Bemerkungen:

Die z-Werte sind bezüglich Alter, Geschlecht und Ausbildung korrigiert (Normpopulation CERAD: N = 1'100;

Normpopulation Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test A + B: N = 604). Sie geben an, wieviele Standardabweichungen der Skalenwert über oder unter dem erwarteten Wert liegt.

Ein Stern (*) bedeutet, dass der z-Wert aufgrund fehlender oder ungültiger Werte nicht berechnet werden konnte.

Spannweiten: Alter CERAD: 49 - 92 Jahre; Alter Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test: 50 - 88 Jahre;

Ausbildung (alle Tests): 7 - 20 Jahre.

Literatur

Alexopoulos, P., T. Grimmer, R. Perneczky, G. Domes and A. Kurz (2006). "Progression to dementia in clinical subtypes of mild cognitive impairment." Dement Geriatr Cogn Disord **22**(1): 27-34.

Artero, S., R. Petersen, J. Touchon and K. Ritchie (2006). "Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study." Dement Geriatr Cogn Disord **22**(5-6): 465-470.

Belleville, S., B. Gilbert, F. Fontaine, L. Gagnon, E. Menard and S. Gauthier (2006). "Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program." Dement Geriatr Cogn Disord **22**(5-6): 486-499.

Blacker, D., J. L. Haines, L. Rodes, H. Terwedow, R. C. Go, L. E. Harrell, R. T. Perry, S. S. Bassett, G. Chase, D. Meyers, M. S. Albert and R. Tanzi (1997). "ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative." Neurology **48**(1): 139-147.

Bousfield, A. K. and W. A. Bousfield (1966). "Measurement of clustering and of sequential constancies in repeated free recall." Psychol Rep **19**(3): 935-942.

Boyle, P. A., A. S. Buchman, R. S. Wilson, J. F. Kelly and D. A. Bennett (2010). "The APOE epsilon4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons." Neuroepidemiology **34**(1): 43-49.

Brambati, S. M., S. Belleville, M. J. Kergoat, C. Chayer, S. Gauthier and S. Joubert (2009). "Single- and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment: two sides of the same coin?" Dement Geriatr Cogn Disord **28**(6): 541-549.

Bruce, V. and A. Young (1986). "Understanding face recognition." Br J Psychol **77** (Pt 3): 305-327.

Buschert, V. C., U. Friesen, S. J. Teipel, P. Schneider, W. Merensky, D. Rujescu, H. J. Moller, H. Hampel and K. Buerger (2011). "Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study." J Alzheimers Dis **25**(4): 679-694.

Buschert, V. C., I. Giegling, S. J. Teipel, S. Jolk, H. Hampel, D. Rujescu and K. Buerger (2012). "Long-term observation of a multicomponent cognitive intervention in mild cognitive impairment." J Clin Psychiatry **73**(12): e1492-1498.

Busse, A., M. C. Angermeyer and S. G. Riedel-Heller (2006). "Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking." Br J Psychiatry **189**: 399-404.

Calero, M. D. and E. Navarro (2007). "Cognitive plasticity as a modulating variable on the effects of memory training in elderly persons." Arch Clin Neuropsychol **22**(1): 63-72.

- Cano, S. J., H. B. Posner, M. L. Moline, S. W. Hurt, J. Swartz, T. Hsu and J. C. Hobart (2010). "The ADAS-cog in Alzheimer's disease clinical trials: psychometric evaluation of the sum and its parts." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(12): 1363-1368.
- Corder, E. H., A. M. Saunders, W. J. Strittmatter, D. E. Schmechel, P. C. Gaskell, G. W. Small, A. D. Roses, J. L. Haines and M. A. Pericak-Vance (1993). "Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families." Science **261**(5123): 921-923.
- Cotelli, M., R. Manenti, O. Zanetti and C. Miniussi (2012). "Non-pharmacological intervention for memory decline." Front Hum Neurosci **6**: 46.
- DeKosky, S. T., J. D. Williamson, A. L. Fitzpatrick, R. A. Kronmal, D. G. Ives, J. A. Saxton, O. L. Lopez, G. Burke, M. C. Carlson, L. P. Fried, L. H. Kuller, J. A. Robbins, R. P. Tracy, N. F. Woolard, L. Dunn, B. E. Snitz, R. L. Nahin and C. D. Furberg (2008). "Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial." JAMA **300**(19): 2253-2262.
- Delis, D. C., J. Freeland, J. H. Kramer and E. Kaplan (1988). "Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test." J Consult Clin Psychol **56**(1): 123-130.
- Doi, T., H. Shimada, H. Makizako, D. Yoshida, H. Shimokata, K. Ito, Y. Washimi, H. Endo and T. Suzuki (2013). "Characteristics of cognitive function in early and late stages of amnesic mild cognitive impairment." Geriatr Gerontol Int **13**(1): 83-89.
- Fairchild, J. K. and F. R. Scogin (2010). "Training to Enhance Adult Memory (TEAM): an investigation of the effectiveness of a memory training program with older adults." Aging Ment Health **14**(3): 364-373.
- Farias, S. T., D. Mungas, B. R. Reed, D. Harvey and C. DeCarli (2009). "Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts." Arch Neurol **66**(9): 1151-1157.
- Farlow, M. R., Y. He, S. Tekin, J. Xu, R. Lane and H. C. Charles (2004). "Impact of APOE in mild cognitive impairment." Neurology **63**(10): 1898-1901.
- Forlenza, O. V., B. S. Diniz, P. V. Nunes, C. M. Memoria, M. S. Yassuda and W. F. Gattaz (2009). "Diagnostic transitions in mild cognitive impairment subtypes." Int Psychogeriatr **21**(6): 1088-1095.
- Fox, L. S., J. T. Olin, J. Erblach, C. G. Ippen and L. S. Schneider (1998). "Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California Verbal Learning Test (CVLT)." Int J Geriatr Psychiatry **13**(8): 544-549.
- Galasko, D., D. Bennett, M. Sano, C. Ernesto, R. Thomas, M. Grundman and S. Ferris (1997). "An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study." Alzheimer Dis Assoc Disord **11 Suppl 2**: S33-39.
- Ganguli, M., C. C. Chang, B. E. Snitz, J. A. Saxton, J. Vanderbilt and C. W. Lee (2010). "Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project." Am J Geriatr Psychiatry **18**(8): 674-683.

Ganguli, M., H. H. Dodge, C. Shen and S. T. DeKosky (2004). "Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study." Neurology **63**(1): 115-121.

Gauthier, S., B. Reisberg, M. Zaudig, R. C. Petersen, K. Ritchie, K. Broich, S. Belleville, H. Brodaty, D. Bennett, H. Chertkow, J. L. Cummings, M. de Leon, H. Feldman, M. Ganguli, H. Hampel, P. Scheltens, M. C. Tierney, P. Whitehouse and B. Winblad (2006). "Mild cognitive impairment." Lancet **367**(9518): 1262-1270.

Goldman, J. G., H. Weis, G. Stebbins, B. Bernard and C. G. Goetz (2012). "Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease." Mov Disord **27**(9): 1129-1136.

Hampstead, B. M., K. Sathian, A. B. Moore, C. Nalisnick and A. Y. Stringer (2008). "Explicit memory training leads to improved memory for face-name pairs in patients with mild cognitive impairment: results of a pilot investigation." J Int Neuropsychol Soc **14**(5): 883-889.

Jessen, F., S. Wolfgruber, B. Wiese, H. Bickel, E. Mosch, H. Kaduszkiewicz, M. Pentzek, S. G. Riedel-Heller, T. Luck, A. Fuchs, S. Weyerer, J. Werle, H. van den Bussche, M. Scherer, W. Maier and M. Wagner (2013). "AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment." Alzheimers Dement.

Karrasch, M., E. Sinerva, P. Gronholm, J. Rinne and M. Laine (2005). "CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." Acta Neurol Scand **111**(3): 172-179.

Kinsella, G. J., E. Mullaly, E. Rand, B. Ong, C. Burton, S. Price, M. Phillips and E. Storey (2009). "Early intervention for mild cognitive impairment: a randomised controlled trial." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(7): 730-736.

Kuhner, C., C. Burger, F. Keller and M. Hautzinger (2007). "[Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]." Nervenarzt **78**(6): 651-656.

Lehrl, S., G. Triebig and B. Fischer (1995). "Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence." Acta Neurol Scand **91**(5): 335-345.

Li, H., J. Li, N. Li, B. Li, P. Wang and T. Zhou (2011). "Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: A meta-analysis." Ageing Res Rev **10**(2): 285-296.

Londos, E., K. Boschian, A. Linden, C. Persson, L. Minthon and J. Lexell (2008). "Effects of a goal-oriented rehabilitation program in mild cognitive impairment: a pilot study." Am J Alzheimers Dis Other Dement **23**(2): 177-183.

Lopez, O. L., J. T. Becker, W. J. Jagust, A. Fitzpatrick, M. C. Carlson, S. T. DeKosky, J. Breitner, C. G. Lyketsos, B. Jones, C. Kawas and L. H. Kuller (2006). "Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(2): 159-165.

Lopez, O. L., W. J. Jagust, S. T. DeKosky, J. T. Becker, A. Fitzpatrick, C. Dulberg, J. Breitner, C. Lyketsos, B. Jones, C. Kawas, M. Carlson and L. H. Kuller (2003). "Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1." Arch Neurol **60**(10): 1385-1389.

Manly, J. J., S. Bell-McGinty, M. X. Tang, N. Schupf, Y. Stern and R. Mayeux (2005). "Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community." Arch Neurol **62**(11): 1739-1746.

Manly, J. J., M. X. Tang, N. Schupf, Y. Stern, J. P. Vonsattel and R. Mayeux (2008). "Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community." Ann Neurol **63**(4): 494-506.

Mitchell, J., R. Arnold, K. Dawson, P. J. Nestor and J. R. Hodges (2009). "Outcome in subgroups of mild cognitive impairment (MCI) is highly predictable using a simple algorithm." J Neurol **256**(9): 1500-1509.

Morris, J. C., A. Heyman, R. C. Mohs, J. P. Hughes, G. van Belle, G. Fillenbaum, E. D. Mellits and C. Clark (1989). "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease." Neurology **39**(9): 1159-1165.

Morris, J. C., M. Storandt, J. P. Miller, D. W. McKeel, J. L. Price, E. H. Rubin and L. Berg (2001). "Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease." Arch Neurol **58**(3): 397-405.

Mueller, S. G., M. W. Weiner, L. J. Thal, R. C. Petersen, C. Jack, W. Jagust, J. Q. Trojanowski, A. W. Toga and L. Beckett (2005). "The Alzheimer's disease neuroimaging initiative." Neuroimaging Clin N Am **15**(4): 869-877, xi-xii.

Olazaran, J., R. Muniz, B. Reisberg, J. Pena-Casanova, T. del Ser, A. J. Cruz-Jentoft, P. Serrano, E. Navarro, M. L. Garcia de la Rocha, A. Frank, M. Galiano, Y. Fernandez-Bullido, J. A. Serra, M. T. Gonzalez-Salvador and C. Sevilla (2004). "Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease." Neurology **63**(12): 2348-2353.

Olchik, M. R., J. Farina, N. Steibel, A. R. Teixeira and M. S. Yassuda (2013). "Memory training (MT) in mild cognitive impairment (MCI) generates change in cognitive performance." Arch Gerontol Geriatr **56**(3): 442-447.

Palmer, K., L. Backman, B. Winblad and L. Fratiglioni (2008). "Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease." Am J Geriatr Psychiatry **16**(7): 603-611.

Palmer, K., L. Fratiglioni and B. Winblad (2003). "What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment." Acta Neurol Scand Suppl **179**: 14-20.

Pernecky, R., C. Pohl, C. Sorg, J. Hartmann, K. Komossa, P. Alexopoulos, S. Wagenpfeil and A. Kurz (2006). "Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues." Age Ageing **35**(3): 240-245.

Perri, R., G. A. Carlesimo, L. Serra and C. Caltagirone (2005). "Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment." J Clin Exp Neuropsychol **27**(8): 1033-1055.

Petersen, R. C. (2004). "Mild cognitive impairment as a diagnostic entity." J Intern Med **256**(3): 183-194.

Petersen, R. C., R. O. Roberts, D. S. Knopman, B. F. Boeve, Y. E. Geda, R. J. Ivnik, G. E. Smith and C. R. Jack, Jr. (2009). "Mild cognitive impairment: ten years later." Arch Neurol **66**(12): 1447-1455.

Petersen, R. C., G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos and E. Kokmen (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome." Arch Neurol **56**(3): 303-308.

Petersen, R. C., R. G. Thomas, M. Grundman, D. Bennett, R. Doody, S. Ferris, D. Galasko, S. Jin, J. Kaye, A. Levey, E. Pfeiffer, M. Sano, C. H. van Dyck and L. J. Thal (2005). "Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment." N Engl J Med **352**(23): 2379-2388.

Rapp, S., G. Brenes and A. P. Marsh (2002). "Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study." Aging Ment Health **6**(1): 5-11.

Rapp, S. R., C. Legault, V. W. Henderson, R. L. Brunner, K. Masaki, B. Jones, J. Absher and L. Thal (2010). "Subtypes of mild cognitive impairment in older postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study." Alzheimer Dis Assoc Disord **24**(3): 248-255.

Raschetti, R., E. Albanese, N. Vanacore and M. Maggini (2007). "Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials." PLoS Med **4**(11): e338.

Rasquin, S. M., J. Lodder, P. J. Visser, R. Lousberg and F. R. Verhey (2005). "Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study." Dement Geriatr Cogn Disord **19**(2-3): 113-119.

Reijnders, J., C. van Heugten and M. van Boxtel (2013). "Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review." Ageing Res Rev **12**(1): 263-275.

Ribeiro, F., M. Guerreiro and A. De Mendonca (2007). "Verbal learning and memory deficits in Mild Cognitive Impairment." J Clin Exp Neuropsychol **29**(2): 187-197.

Ritchie, K., S. Artero and J. Touchon (2001). "Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study." Neurology **56**(1): 37-42.

Roberts, R. O., Y. E. Geda, D. S. Knopman, R. H. Cha, V. S. Pankratz, B. F. Boeve, E. G. Tangalos, R. J. Ivnik, W. A. Rocca and R. C. Petersen (2012). "The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging." Neurology **78**(5): 342-351.

Rosen, W. G. (1983). "Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer disease." Adv Neurol **38**: 51-64.

Serrano, C. M., C. Dillon, A. Leis, F. E. Taragano and R. F. Allegri (2013). "Mild cognitive Impairment: Risk of Dementia according to Subtypes." Actas Esp Psiquiatr **41**(6): 330-339.

Shear, P. K., C. T. Wells and A. M. Brock (2000). "The effect of semantic cuing on CVLT performance in healthy participants. California Verbal Learning Test." J Clin Exp Neuropsychol **22**(5): 649-655.

Simon, S. S., J. E. Yokomizo and C. M. Bottino (2012). "Cognitive intervention in amnestic Mild Cognitive Impairment: a systematic review." Neurosci Biobehav Rev **36**(4): 1163-1178.

Stern, Y. (2002). "What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept." J Int Neuropsychol Soc **8**(3): 448-460.

Stern, Y. (2009). "Cognitive reserve." Neuropsychologia **47**(10): 2015-2028.

Teng, E., B. W. Becker, E. Woo, J. L. Cummings and P. H. Lu (2010). "Subtle deficits in instrumental activities of daily living in subtypes of mild cognitive impairment." Dement Geriatr Cogn Disord **30**(3): 189-197.

Troyer, A. K., K. J. Murphy, N. D. Anderson, M. Moscovitch and F. I. Craik (2008). "Changing everyday memory behaviour in amnestic mild cognitive impairment: a randomised controlled trial." Neuropsychol Rehabil **18**(1): 65-88.

Weiner, M. F., G. Vega, R. C. Risser, L. S. Honig, C. M. Cullum, D. Crumpacker and R. N. Rosenberg (1999). "Apolipoprotein E epsilon 4, other risk factors, and course of Alzheimer's disease." Biol Psychiatry **45**(5): 633-638.

Weiner, M. W., P. S. Aisen, C. R. Jack, Jr., W. J. Jagust, J. Q. Trojanowski, L. Shaw, A. J. Saykin, J. C. Morris, N. Cairns, L. A. Beckett, A. Toga, R. Green, S. Walter, H. Soares, P. Snyder, E. Siemers, W. Potter, P. E. Cole and M. Schmidt (2010). "The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans." Alzheimers Dement **6**(3): 202-211 e207.

Werheid, K. and L. Clare (2007). "Are faces special in Alzheimer's disease? Cognitive conceptualisation, neural correlates, and diagnostic relevance of impaired memory for faces and names." Cortex **43**(7): 898-906.

Wouters, H., W. A. van Gool, B. Schmand, A. H. Zwinderman and R. Lindeboom (2010). "Three sides of the same coin: measuring global cognitive impairment with the MMSE, ADAS-cog and CAMCOG." Int J Geriatr Psychiatry **25**(8): 770-779.

Ye, B. S., S. W. Seo, Y. Lee, S. Y. Kim, S. H. Choi, Y. M. Lee, H. Kim do, H. J. Han, D. L. Na and E. J. Kim (2012). "Neuropsychological performance and conversion to Alzheimer's disease in early- compared to late-onset amnestic mild cognitive impairment: CREDOS study." Dement Geriatr Cogn Disord **34**(3-4): 156-166.

Ye, B. S., S. W. Seo, J. J. Yang, H. J. Kim, Y. J. Kim, C. W. Yoon, H. Cho, Y. Noh, G. H. Kim, J. Chin, J. H. Kim, S. Jeon, J. M. Lee and D. L. Na (2013). "Comparison of cortical thickness in patients with early-stage versus late-stage amnestic mild cognitive impairment." Eur J Neurol.

Yesavage, J. A., J. Sheikh, E. D. Tanke and R. Hill (1988). "Response to memory training and individual differences in verbal intelligence and state anxiety." Am J Psychiatry **145**(5): 636-639.

München im Oktober, 2016

Eidesstattliche Versicherung

Koo, Jonathan

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
„Der Einfluss des Grades der kognitiven Beeinträchtigung auf den Effekt einer kognitiven
Intervention bei Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung“
selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche
kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln
nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht
wurde.

München, den 11.05.2017

Jonathan Koo